

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
de la Faculté de Médecine de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N° 97

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Américo GARIBALDI

Né à Ilo (Pérou), le 16 janvier 1893

**Insuffisance Thyroïdienne Expérimentale
ET IMMUNITÉ**

(Contribution Critique et Expérimentale)

Président : M. ROGER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

73

87

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

74



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
de la Faculté de Médecine de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Américo GARIBALDI

Né à Ilo (Pérou), le 16 janvier 1893

Insuffisance Thyroïdienne Expérimentale ET IMMUNITÉ

(Contribution Critique et Expérimentale)

Président : M. ROGER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale		CUNEO
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale		ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale		LESGREZ
Bactériologie		DEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.		MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale		N...
Pathologie chirurgicale.		LECENE
Anatomie pathologique.		LETULLE
Histologie		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale		RICHAUD
Thérapeutique		CARNOT
Hygiène.		BERNARD
Médecine légale.		BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
		ACHARD
Clinique médicale		WIDAL
		GILBERT
		CHAUFFARD
		MARFAN
		NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance		CLAUDE
Clinique des maladies des enfants.		JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.		DELBET
Clinique des maladies contagieuses		LEJARS
		HARTMANN
Clinique chirurgicale		GOSSET
		DR LAPERSONNE
Clinique ophtalmologique		LEGUEU
Clinique des maladies des voies urinaires.		BRINDEAU
		COUVELAIRE
Clinique d'accouchements		JEANNIN
		J.-L. FAURE
Clinique gynécologique.		AUGUSTE BROCA
Clinique chirurgicale infantile		VAQUEZ
Clinique thérapeutique.		SEBILEAU
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.		PIERRE DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale		SERGENT
Clinique propédeutique.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	PIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIERRE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A DENISE DUPIN

A MES AMIS

*A tous ceux qui d'une façon quelconque
m'ont aidé à arriver jusqu'au seuil du doctorat*

A MON MAITRE ET AMI

M. le Professeur PABLO MIMBELA
de la Faculté de Médecine de Lima
Chirurgien des Hôpitaux de Lima
Ministre Plénipotentiaire du Pérou en Suisse

A MON MAITRE

M. le Professeur agrégé MARCEL GARNIER
Agrégé de Pathologie expérimentale (Paris)
Médecin de l'hôpital Lariboisière

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE DASTRE
Ancien Professeur de Physiologie à la Sorbonne

A MON MAITRE ET AMI

M. le Docteur JEAN GAUTRELET
Agrégé des Facultés de Médecine
Directeur de l'Ecole des Hautes Etudes

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur H. ROGER
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Insuffisance Thyroïdienne Expérimentale

ET IMMUNITÉ

(CONTRIBUTION CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE)

INTRODUCTION

Le rôle de la thyroïde dans l'immunité peut être étudié par plusieurs méthodes : Influence de la thyroïdectomie des lésions thyroïdiennes et de l'opothérapie thyroïdienne sur la résistance antitoxique et anti-toxi-infectieuse. Réactions humoro-cellulaires d'immunisation chez les animaux présentant des troubles d'hyposécrétion ou d'hypersécrétion thyroïdienne ; modifications anatomo-physiologiques de la thyroïde au cours des toxi-infections et des intoxications ; rapports de ces modifications avec l'évolution des toxi-infections, etc... Ces questions peuvent être étudiées au double point de vue expérimental et clinique.

Nous n'étudierons dans cette thèse, que les résultats de l'application de ces méthodes : influence de la thyroïdectomie sur la résistance anti-toxi-infectieuse et sur la production d'anticorps. Nous laisserons systématique-

ment de côté toutes les questions connexes (1). Nous n'étudierons la question qu'au point de vue expérimental.

Nous avons été conduits à restreindre ainsi notre programme après avoir essayé de faire une étude d'ensemble sur le rôle de la thyroïde dans l'immunité; nos recherches bibliographiques préliminaires nous ayant fait apparaître cette tentative comme prématurée, nous avons cru préférable de nous attacher à préciser quelques questions encore discutées. Nous osons espérer que quelques-unes des *remarques* que cette thèse renferme pourront être utilisées par ceux qui tenteront de faire, à son heure, la synthèse, que, pour le moment, nous n'avons pas pu faire.

D'autre part, nous avons essayé d'attirer l'attention sur la complexité des fonctions thyro-antixéniques, complexité fonctionnelle dont aucun des auteurs ayant étudié jusqu'ici la question ne semble avoir tenu compte. On sait que les opinions admises sur l'influence de la thyroïdectomie et des lésions thyroïdiennes sur les phénomènes d'immunité peuvent être groupées en deux chefs : pour les uns, le déficit des fonctions thyroïdiennes diminue la résistance anti-toxi-infectieuse et amoindrit les capacités antigénétiques (sécrétion d'anticorps) de l'organisme. Pour les autres, le déficit des

1. Thyroïdectomie et résistance aux intoxications; propriétés actives (au point de vue immunologique) des produits de sécrétion thyroïdienne; influence de l'injection par voie intra-thyroïdienne sur la résistance anti-toxi-infectieuse, etc., etc...

fonctions thyroïdiennes n'aurait aucune influence sur les phénomènes d'immunité. Or, nous allons montrer que ces deux opinions sont inexactes, en tant que notions générales : l'insuffisance thyroïdienne expérimentale peut exalter, diminuer ou n'avoir aucune influence sur les réactions d'immunité, et cela en fonction de facteurs que nous nous efforcerons de mettre en évidence.

Qu'il nous soit permis de ne pas terminer cette courte introduction, sans remercier nos Maîtres de la vieille et glorieuse Faculté de Médecine de Paris, et nos Maîtres des Hôpitaux, pour l'accueil bienveillant que nous avons toujours reçu auprès d'eux. Nous prions tout particulièrement M. le Professeur Roger et M. le Professeur Agrégé Garnier, de bien vouloir accepter le modeste hommage de notre sincère reconnaissance. En nous accueillant dans leur laboratoire de la Faculté, avec toute la libéralité et la bienveillance dont ils sont coutumiers, ils nous ont permis de réaliser les quelques expériences qui se trouvent à l'origine du présent travail. M. le Professeur Agrégé Garnier nous avait obligé en outre, en nous faisant l'honneur de se faire l'interprète de nos recherches, auprès de la Société de Biologie. M. le Doyen Roger nous oblige de nouveau aujourd'hui en nous faisant l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

PREMIÈRE PARTIE

INSUFFISANCE THYROIDIENNE
EXPÉRIMENTALE ET RÉSISTANCE
ANTI-TOXI-INFECTIEUSE

CHAPITRE PREMIER

Sur l'influence de la thyroïdectomie, sur la résistance anti-toxi-infectieuse. — Recherches de Garnier, de Diez et Lerda, et d'Hous-say et Sordelli. — Causes d'erreur de ces expériences. — Interprétation nouvelle de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.

Recherches de M. Garnier. — M. Garnier a étudié en 1899, l'influence de la thyroïdectomie (1) (chez le lapin), sur la résistance aux toxi-infections expérimentales. Il a étudié, plus particulièrement, l'influence de l'ablation thyroïdienne sur l'évolution de la streptococcémie, de la staphylococcémie et de la toxémie

1. Garnier, *la Glande thyroïde dans les maladies infectieuses*. Thèse Paris, 1899.

diphthérique expérimentales. Ses conclusions ont été :
« *la thyroïdectomie ne semble pas changer la résistance du lapin, vis-à-vis de l'infection.* »

Ces conclusions, valables à l'époque où M. Garnier fit ses recherches, ne sauraient être acceptées aujourd'hui sans quelques réserves ; des travaux postérieurs ont changé l'aspect de la question.

Nous allons rappeler d'abord les expériences de M. Garnier, pour essayer de faire valoir ensuite les raisons sur lesquelles nous nous appuyons pour proposer une interprétation nouvelle des expériences de ce savant.

EXPÉRIENCE N° 1

Lapin XXIV

4 mars 1898. — Thyroïdectomie.

9 mars 1898. — Injection intra-veineuse de III gouttes de culture de staphylocoque diluée au tiers.

11 mars 1898. — Nouvelle injection intra-veineuse de la même dose de culture.

12 mars 1898. — Mort deux jours après le début des inoculations.

Lapin témoin

9 mars 1898. — Injection de même dose de culture que ci-dessus.

11 mars 1898. — Injection de même dose de culture que ci-dessus.

12 mars 1898. — Mort deux jours après le début des inoculations.

EXPÉRIENCE N° 2

Lapin XXV

21 mars 1899. — Thyroïdectomie.

2 mars 1899. — Injection intra-veineuse de 1 centimètre cube de culture staphylocoque en bouillon, huit jours.

30 mars (matin). — Mort moins de un jour après inoculation.

Lapin témoin

29 mars. — Inoculation, même dose de culture que ci-dessus.

30 mars (matin). — Mort moins de un jour après inoculation.

Remarquons que dans ces deux expériences, les lapins éthyroïdes et témoins, sont morts un et deux jours après le début des inoculations : il y avait donc *septicémie massive*. Nous verrons plus loin l'importance du fait.

EXPÉRIENCE N° 3

Lapin XXVI

21 mars 1899. — Thyroïdectomie.

29 mars 1899. — Injection intraveineuse de 1/2 centimètre cube d'une dilution au 1/10 de toxine diphtérique (0 gr.05 de toxine).

31 mars 1899. — Mort après deux jours de survie.

Lapin témoin

29 mars 1899. — Injection intra-veineuse; même dose de toxine que ci-dessus.

10 avril 1899. — Mort après trois jours de survie.

EXPÉRIENCE N° 4

Lapin XXVII

22 mars 1899. — Thyroïdectomie.

31 mars 1899. — Injection intraveineuse de 1/4 de centimètre cube de toxine diphtérique diluée au 1/10 (0 gr. 025 de toxine).

3 avril 1899. — Mort après trois jours de survie.

Lapin témoin

31 mars. — Injection de même dose de toxine diphtérique que ci-dessus.

3 avril. — Mort après trois jours de survie.

EXPÉRIENCE N° 5

Lapin XXVIII

22 mars 1899. — Thyroïdectomie.

4 avril 1899. — Injection intraveineuse de 1/4 de centimètre cube de toxine diphtérique diluée au 1/20 (0 gr. 012 de toxine).

8 avril. — Mort après quatre jours de survie.

Lapin témoin

4 avril. — Injection de même dose de toxine que ci-dessus.

8 avril. — Mort après quatre jours de survie.

EXPÉRIENCE N° 6

Lapin XXIX

22 mars 1899. — Thyroïdectomie.

10 avril. — Injection intraveineuse de 1/4 de toxine diphtérique diluée au 1/20 (0 gr. 012 de toxine).

22 avril. — Mort après douze jours de survie.

Lapin témoin

10 avril. — Injection, même dose de toxine que ci-dessus.

15 avril. — Mort après cinq jours de survie.

EXPÉRIENCE N° 7

Lapin XXX

30 mars 1899. — Thyroïdectomie.

21 avril 1899. — Injection intraveineuse de 1/4 de centimètre cube d'une dilution de toxine au 1/40 (0 gr. 006 de toxine). Survie.

Lapin témoin

24 avril 1899. — Injection de la même dose de toxine que ci-dessus.

7 mai. — Mort dix-sept jours après.

Les résultats de ces expériences *semblent* montrer au premier abord que la thyroïdectomie n'a pas une influence bien définie sur la résistance antimicrobienne et antitoxinique : des lapins éthyroïdes présentent une résistance égale (exp. n^{os} 1, 2, 4 et 5), inférieure (exp. n^o 3) ou supérieure (exp. n^{os} 6 et 7) à celles des témoins. *L'analyse serrée de ces résultats montre qu'ils sont moins disparates qu'il n'apparaît au premier abord.*

Commençons par laisser temporairement de côté, les expériences n^{os} 1 et 2, faites avec des *cultures* de streptocoques et de staphylocoques, et l'expérience n^o 5. *Nous reviendrons bientôt sur ces trois expériences.*

La comparaison des résultats des expériences n^{os} 3, 4, 6 et 7, montre qu'au-dessus de la dose de 0 gr. 025 de toxine diphtérique, les lapins éthyroïdes *résistent moins bien que les témoins* ; qu'avec la dose de 0 gr. 025, les lapins éthyroïdes et témoins ont une *résistance égale* ; et qu'enfin au-dessous de cette dose de 0 gr. 025 de toxine *l'hyper-résistance des éthyroïdes s'affirme de plus en plus, et cela en raison directe de la diminution des doses.* (Survie du lapin éthyroïde par rapport au témoin de sept jours, avec la dose de 0 gr. 012 de toxine ; survie définitive de l'éthyroïde et mort du témoin au bout de dix-sept jours, avec la dose de 0 gr. 006 de toxine.)

Remarquons en outre, que, au fur et à mesure que les temps de survie augmentent (aussi bien chez les éthyroïdes que chez les témoins) *l'hyper-résistance des lapins éthyroïdes s'affirme de plus en plus* ; l'iso-résistance des éthyroïdes (par rapport aux témoins) n'est constatée que

dans les expériences à faible survie (exp. n° 4 : survie quatre jours) l'hypo-résistance des éthyroïdes (par rapport aux témoins) n'est constatée que dans les expériences à plus petite survie encore (exp. n° 3, survie de deux jours chez l'éthyroïde et de trois jours chez les témoins).

En somme, la résistance des lapins éthyroïdes (par rapport aux témoins) vis-à-vis de la toxine diphtérique, semble être fonction (toutes conditions expérimentales égales d'ailleurs) des doses de toxines : les lapins éthyroïdes résistent mieux aux petites doses ; les lapins témoins résistent mieux aux grosses doses ; éthyroïdes et témoins montrent une résistance égale vis-à-vis de doses intermédiaires.

Revenons sur les expériences n°s 1 et 2, que nous avions laissées de côté. Nous venons de voir quel rôle important joue, dans la résistance des lapins éthyroïdes, la quantité de substance toxique injectée. *Or, les lapins éthyroïdes et témoins des expériences n°s 1 et 2, sont morts, deux et un jours après l'inoculation. Ces animaux sont morts d'une septicémie suraiguë, facteur dont nous sommes à présent en mesure d'apprécier l'importance.* Les résultats des n°s 1 et 2 confirment en tous points ce que nous venons de dire à propos des expériences n°s 3 et 4 ; il est vraisemblable que si M. Garnier avait fait des séries avec des doses décroissantes, de staphylocoques et de streptocoques (comme pour la toxine diphtérique) il serait arrivé à des résultats comparables à ceux des expériences 3, 4, 6 et 7 ; *nous rapporterons plus loin des faits qui nous autorisent à le croire.*

Nous avons aussi laissé de côté l'expérience n° 5, *qui semble, au premier abord, infirmer tout ce que nous venons de dire*. En effet, le lapin éthyroïde et le témoin de cette expérience ayant reçu 0 gr. 012 de toxine diph-térique, sont morts en quatre jours, tandis que les lapins de l'expérience n° 6 sont morts au bout de cinq jours (ayant reçu aussi 0 gr. 012 de toxine).

Remarquons d'abord que ces deux expériences *sont comparables* : les témoins sont morts presque en même temps : quatre et cinq jours. Nous sommes donc en présence de deux intoxications diph-tériques d'intensité à peu près égales. Pourquoi donc le lapin éthyroïde de l'expérience n° 5, n'a-t-il survécu que quatre jours, tandis que l'éthyroïde de l'expérience n° 6 a survécu douze jours. *Ils ont cependant tous les deux reçu dans les mêmes conditions 0 gr. 012 de toxine diph-térique, de toxicité égale*, ainsi que le prouve la survie des témoins, de durée presque la même dans les deux expériences.

Entre ces deux expériences il y a une différence que nous ne craignons pas de qualifier *d'essentielle* (des faits que nous analyserons plus loin viendront à l'appui de cette opinion) : le lapin éthyroïde XXVIII (exp. 5) a été injecté douze jours après l'opération, tandis que le lapin XXIX (exp. 6) n'a été injecté que dix-huit jours après. *Or, les chiffres ci-dessous, tirés du protocole d'expérience de M. Garnier montrent qu'au fur et à mesure qu'augmente le « temps perdu » (temps compris entre la thyroïdectomie et l'inoculation) l'hyper-résistance des lapins éthyroïdes s'affirme de plus en plus.*

Expérience n°	« Temps perdu »	Survie éthyroïde	Survie témoin
N° 1	5 jours	2 jours	2 jours
N° 2	8 jours	1 jour	1 jour
N° 3	8 jours	2 jours	3 jours
N° 4	9 jours	3 jours	3 jours
N° 5	12 jours	4 jours	4 jours
N° 6	18 jours	12 jours	4 jours
N° 7	21 jours	Survie	17 jours

L'influence du traumatisme opératoire et ses conséquences septiques toujours possibles, peuvent être invoquées pour expliquer ces faits. *On peut aussi se demander, si l'allongement du « temps perdu » ne permet pas à l'animal de retrouver son équilibre endocrine, brusquement rompu par l'opération mutilante.* Quoi qu'il en soit, ces résultats montrent que le « temps perdu » a une influence sur les résultats de l'expérience, et qu'il ne faut pas négliger ce facteur *ainsi que l'ont fait tous les auteurs qui ont étudié jusqu'ici la question.* En tout cas, ce que nous venons de dire, nous semble suffisant pour que nous ayons le droit de nous tenir en garde vis-à-vis des expériences faites très peu de temps ou trop longtemps après la thyroïdectomie. Nous venons de voir pourquoi, dans le premier cas, rien ne prouve *a priori* qu'au bout d'un certain temps, il ne se produit pas de réactions endocrines, de compensation ou de décompensation, capables d'avoir une influence marquée sur les réactions d'immunisation et *de modifier totalement les conditions expérimentales* (Voir chapitres consacrés aux recherches d'Houssay et Sordelli, sur la production d'anticorps chez les animaux éthyroïdes).

Conclusion. — Les résultats de M. Garnier montrent, à notre avis (1), que *l'influence de la thyroïdectomie sur l'immunité ne saurait être considérée comme un phénomène de sens toujours le même*. Les résultats peuvent varier en fonction des doses toxiques, et du temps écoulé entre la thyroïdectomie et l'opération. Il y a encore d'autres facteurs aussi importants que ceux-ci ; nous les étudierons plus loin.

Recherches de Diez et Lerda. — Diez et Lerda (2) ont étudié en 1903, l'influence de la thyroïdectomie sur la résistance vis-à-vis de quelques poisons et toxines (strychnine, caféine, toxines diphtériques et tétaniques). Nous ne retiendrons, des recherches de ces auteurs, que les expériences faites avec des toxines. Les autres sortent du cadre de notre étude.

Diez et Lerda estiment que la thyroïdectomie ne modifie pas la résistance antitoxinique. Nous ne saurions pas accepter les conclusions de ces auteurs, *car ils n'ont tenu aucun compte des causes d'erreur que nous venons de mettre en évidence à propos de l'analyse des expériences de M. Garnier*. Leurs conclusions ne dépassent donc pas les faits qu'ils ont étudiés.

Recherches d'Houssay et Sordelli. — Houssay et Sordelli (3) (de Buenos-Ayres) ont étudié la sensi-

1. Nous retrouverons dans les chapitres suivants de nombreux faits à l'appui de cette opinion.

2. Diez et Lerda, *Rivist Academ di Medico de Torino*, t. XI, mars 1903.

3. Houssay et Sordelli, *Sensibilité des animaux éthyroïdes envers les toxines et le bacille diphtérique* (C. R. de la Soc. de Biol., t. LXXXV, 1921, p. 877).

bilité des lapins et cobayes vis-à-vis des toxines diphtériques et tétaniques, du venin de Cobra et du bacille diphtérique. Ils concluent que leurs « résultats qui concordent avec ceux de la plupart des auteurs ayant étudié la question, démontrent que les cobayes et les lapins éthyroïdes ont la même résistance que les animaux normaux ». Nous ne saurions accepter les conclusions d'Houssay et Sordelli : autant que l'on peut juger à travers le laconisme de leurs notes (ces auteurs apportent peu de chiffres, et surtout des interprétations), il semble qu'ils n'aient pas tenu compte des causes d'erreur que ces expériences comportent, et surtout de l'influence des doses toxiques. Ils parlent de lapins inoculés avec 0,03, 0,02 et 0,01 cc. de toxine diphtérique ; or, à supposer qu'ils aient employé une toxine d'activité moyenne, ces doses sont trop fortes pour un lapin de poids moyen. De plus, ils semblent avoir expérimenté avec des animaux éthyroïdes depuis deux ou trois mois, et dont quelques-uns présentaient des troubles trophiques marqués, faisant rentrer ainsi, dans leurs expériences, des causes d'erreur qu'ils n'ont pas écartées avec des témoins appropriés.

Cependant, les faits rapportés par Houssay et Sordelli nous semblent très instructifs à un autre point de vue. Ces auteurs rapportent dans leurs notes citées, les résultats de deux ordres d'expériences.

1° Expérience faite avec la toxine diphtérique (lapins et cobayes), la toxine tétanique (cobaye) et le venin de Cobra (cobaye). Dans toutes ces expériences, faites en

somme avec des *produits solubles*, les auteurs n'ont noté aucune différence entre la résistance des animaux éthyroïdés et témoins ;

2° Dans l'unique série expérimentale (lapins) où ces auteurs ont injecté des bacilles diphtériques (donc des antigènes *insolubles* ou *lentement solubilisables*), ils ont constaté, *quoiqu'ils ne le reconnaissent pas*, que les animaux éthyroïdes résistaient mieux que les témoins. Voici ce qu'ils écrivent dans leur note citée :

« *Sensibilité des lapins éthyroïdes au bacille diphtérique.* »

« Nous avons injecté sous la peau des cultures en « bouillon d'un bacille V. H. G. Dans un premier lot, « 5 lapins éthyroïdes depuis quinze jours, survécurent, « tandis qu'un témoin sur 3 mourut. Un second lot « de 4 lapins (opérés un mois avant) manifesta moins de « résistance que les témoins. Un troisième lot de « 5 lapins (opérés depuis 2 mois 1/2) montra un peu moins « de sensibilité que les témoins. » Donc, sur trois lots, l'hyper-résistance des lapins éthyroïdés s'est manifestée dans deux lots, et l'hypo-résistance dans un seul. Or voici ce que les auteurs écrivent, à propos de ce dernier lot :

« *Le seul lot dans lequel la résistance était atténuée, « se composait d'animaux ayant des symptômes trophiques très marqués, et la plupart presque cachectiques.* »

Ces résultats d'Houssay et Sordelli, montrent, selon nous, que *l'état physique des antigènes (1) a une*

1. *Etat physique des antigènes.* — Antigènes à l'état de solution : types toxines. Antigènes à l'état insoluble ou lentement solubilisables : types corps microbiens, cellules animales hétérogènes.

influence marquée sur la résistance des animaux éthyroïdes. Nous avons vu, à propos des expériences de M. Garnier, que la violence de l'intoxication toxinique (en fonction des doses), pouvait soit égaliser la résistance des animaux éthyroïdés et celle des témoins, soit diminuer la résistance des premiers par rapport aux seconds. Or, *l'injection de toxines* (antigènes à l'état de solution) *provoque une imprégnation toxique rapide de l'organisme* (équivalent expérimental des infections suraiguës, réalisées par les expériences nos 1 et 2 de M. Garnier, en ce que les lapins éthyroïdes et témoins montrent une résistance égale) ; *tandis que l'injection de corps microbiens met plus lentement en liberté des toxines qui iront imprégner lentement les tissus...*

Nous ne croyons pas forcer trop les faits en écrivant, que les expériences que Houssay et Sordelli ont fait avec le bacille diphtérique, peuvent être assimilées aux expériences nos 6 et 7 de M. Garnier (*injection de doses modérées de toxine*).

CHAPITRE II

Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la résistance anti-toxi-infectieuse. — Recherches de Launoy et Lévy-Bruhl sur la résistance des poules éthyroïdées à l'infection par le « *spirochæta gallinarum* ». — Interprétation nouvelle des faits rapportés par ces auteurs. — Observations de G. Maranon.

La constatation d'une hypertrophie des glandes thyroïdes et de la rate, dans la spirillose de la poule, a conduit Launoy et Lévy-Bruhl (1) à se demander si ces organes jouaient un rôle essentiel dans la résistance de l'animal à l'infection et dans la production d'anticorps spirochæticides et si, leur ablation préalable pouvait modifier l'évolution de la maladie. Laissons de côté tout ce qui, dans ces recherches, touche à l'influence de la splénotomie. Nous étudierons dans un des chapitres suivants l'influence de la thyroïdectomie sur la sécrétion d'anticorps spirochæticides. Nous ne traiterons

1. Launoy et Lévy-Bruhl, *Sur la résistance des poules à l'infection par le *spirochæta gallinarum*, après thyroïdectomie ou splénotomie* (Ann. de l'Institut Pasteur, 1915, p. 213). Id. *Compte Rendu de la Soc. de Biol.*, 1913, p. 352. Launoy, *Thyroïde, Parathyroïde et Thymus*. Paris, 1914, chez Baillière.

dans ce chapitre, que la question de l'influence de la thyroïdectomie sur la résistance antispirillaire.

Après avoir étudié comparativement l'évolution de la spirochætose expérimentale chez les poules éthyroïdes et témoins, Launoy et Lévy-Bruhl ont cru pouvoir formuler les conclusions suivantes : « *Chez les poules adultes, infectées de *spirochæta gallinarum*, les glandes thyroïdes ne paraissent jouer aucun rôle essentiel dans la résistance de ces animaux à l'infection.* »

Dans un travail antérieur (1) nous avons cru pouvoir rapprocher les résultats de Launoy et Lévy-Bruhl, des résultats de Garnier (chap. I) et des observations de G. Maranon (voir plus loin). En effet, nous estimions à l'époque, et nous n'avons pas changé d'opinion depuis, que les résultats expérimentaux de Launoy et Lévy-Bruhl, *cadraient mal avec leurs propres conclusions*. Dans une note ayant suivi de près notre communication, Launoy et Lévy-Bruhl (2) ont maintenu de nouveau leurs conclusions antérieures. Ils écrivaient en effet : « Certaines de nos expériences prises isolément, peuvent être interprétées dans le sens d'une hyper-résistance des animaux éthyroïdes, cela, nous le savons ; l'interprétation possible de ces résultats, dans le sens d'une hyperactivité des réactions d'immunisation chez les

1. Américo Garibaldi, *Thyroïde et immunité acquise ; sur l'influence de la thyroïdectomie (chez le lapin), sur la formation de la sensibilisatrice hétérohémolytique d'immunisation ?* (C. R. de la Soc. de Biol., t. LXXXIII, janvier 1920, p. 13.)

2. Launoy et Lévy-Bruhl, *A propos du rôle de la thyroïde dans l'immunité*. (C. R. de la Société de Biol., janvier 1920, p. 90.)

« animaux éthyroïdes, interprétation qui paraît être
« aujourd'hui celle de Garibaldi, ne nous avait pas
« échappé à l'époque où nous poursuivions nos recher-
« ches. Mais, envisagés dans leur ensemble, nos résul-
« tats n'accusent pas, entre les animaux témoins et les
« animaux éthyroïdes, une différence telle que l'inter-
« prétation de l'hyper-résistance paraisse s'imposer.
« Nous maintenons donc nos conclusions, elles cadrent
« bien avec nos résultats expérimentaux, elles n'en
« exagèrent pas la portée ; elles s'appuient d'autre part
« sur la connaissance que des études antérieures nous
« avaient données de l'évolution générale de la maladie
« par le virus employé par nous. »

Nous avons rappelé les conclusions de Launoy et Lévy-Bruhl ; nous allons exposer maintenant leurs résultats expérimentaux.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Poule I

9 juin 1913. — Ablation des deux thyroïdes et d'un groupe parathyroïdien à gauche.

13 juin 1913. — Injection de 0 cc. 5 de virus atténué.

16 juin 1913. — Rares spirilles dans le sang.

18 juin 1913. — Disparition des spirilles.

20 juin 1913. — Animal complètement guéri.

Poule II (témoin)

13 juin 1913. — Injection de 0 cc. 5 du même virus.

16, 17 et 18 juin 1913. — Spirilles dans le sang. Survie.

En somme, durée de la spirillose chez la poule témoin, un peu plus longue que chez la poule éthyroïde. *Légère hyper-résistance de la poule éthyroïdée.*

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Poule III

41 juin 1913. — Ablation des deux thyroïdes et du groupe parathyroïdien droit.

27 juin 1913. — Injection de 0 cc. 2 de virus « Argas » (1).

28, 29 et 30 juin 1913. — Spirilles dans le sang. Survie.

Poule IV

24 juin 1913. — Ablation des deux thyroïdes.

27 juin 1913. — Injection de 0,2 de virus Argas.

28, 29 et 30 juin, 1^{er} et 2 juillet 1913. — Spirilles dans le sang. Survie.

Poule V (témoin)

27 juin 1913. — Injection de 0 cc. de virus Argas.

29 et 30 juin, 1^{er} juillet 1913. — Spirilles dans le sang. Survie.

Ainsi, sur trois poules, une des éthyroïdées s'est débarrassée un peu plus vite de ses spirilles que la poule témoin ; l'autre éthyroïdée s'est débarrassée beaucoup plus lentement. *Les résultats de cette expérience cadrent*

1. Les auteurs appellent Virus Argas « le virus obtenu chez une poule infectée au moyen du sang d'un animal auquel la maladie avait été transmise par des Argas spirillosés ».

très bien avec les conclusions de Launoy et Lévy-Bruhl.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Poule VI

26 juin 1913. — Ablation des deux thyroïdes et du groupe parathyroïdien gauche.

27 juin 1913. — Injection de 0 cc. 5 de virus Argas. Quatre jours de septicémie. Survie.

Poule VII

27 juin 1913. — Injection de 0 cc. 5 de virus Argas. Cinq jours de septicémie. Mort.

En somme : *hyper-résistance nette de la poule éthyroïdée.*

QUATRIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Poule VIII

2 juillet 1913. — Thyroïdectomie bilatérale.

5 juillet 1913. — Injection de 0 cc. 5 de virus Argas. Trois jours de septicémie. Survie.

Poule IX (témoin)

Normale : simulacre d'opération.

14 juillet 1913. — Injection de 0 cc. 5 de virus Argas. Deux jours de septicémie. Mort.

En somme : *hyper-résistance de la poule éthyroïdée, aussi marquée que dans l'expérience ci-dessus.*

Launoy et Lévy-Bruhl ont donc expérimenté avec quatre séries d'animaux : 50 0/0 des résultats montrent une hyper-résistance incontestable des poules éthyroïdes ; 25 0/0 des résultats montrent une hyper-résistance légère ; 25 0/0 ne montrent pas de différence. Faut-il, oui ou non, considérer 75 0/0 des résultats concordants comme suffisants, pour tirer une conclusion d'ensemble? Launoy et Lévy-Bruhl nous permettront de maintenir à notre tour nos conclusions ; les résultats qu'ils ont obtenus prouvent que leurs poules éthyroïdes ont mieux résisté à l'infection spirillaire que leurs poules témoins. Nous disons *leurs poules* parce qu'il est très vraisemblable (les faits que nous avons analysés précédemment et ceux que nous analyserons plus loin, nous portent à le croire) qu'en modifiant les conditions expérimentales (dose et virulence du virus, etc...) l'on puisse arriver à des résultats tout à fait différents. Nous nous garderons donc de dire que la thyroïdectomie augmente la résistance anti-spirillaire de la poule ; nous dirons seulement que Launoy et Lévy-Bruhl ont apporté des résultats qui montrent que dans certaines conditions expérimentales, la thyroïdectomie peut augmenter la dite résistance anti-spirillaire.

Observations de Maranon. — Nous croyons pouvoir rapprocher des expériences de Launoy et Lévy-Bruhl les observations de G. Maranon (1). Dans les deux cas il s'est agi de maladies propres aux animaux en expé-

1. G. Maranon, *La Doctrina de las secreciones internas*. Madrid, 1913.

rience ; *maladie expérimentale dans le premier cas, spontanée dans le second.*

C'est G. Maranon, le savant endocrinologiste espagnol, le premier auteur qui, à notre connaissance, ait osé parler d'hyper-résistance infectieuse des animaux éthyroïdes. Il fit cette remarque à propos d'une épizootie (à germe inconnu) ayant éclaté dans son laboratoire de Madrid, *épizootie qui frappa les lapins normaux (qui moururent), tout en laissant indemnes les lapins éthyroïdés.* L'auteur rapproche ses observations des faits rapportés par R. Oppenheim (1), auteur qui a constaté que l'ablation d'une surrénale pouvait augmenter la résistance des lapins vis-à-vis de l'infection. Les observations de G. Maranon passèrent complètement inaperçues, ainsi que le prouve le fait qu'aucun auteur ne les a citées avant 1920. C'est à cette époque que nous avons attiré l'attention sur les faits notés par le savant espagnol ; depuis, nous avons eu la satisfaction de les voir cités quelques fois.

1. R. Oppenheim, *les Capsules surrénales. Leur fonction antitoxique.* Paris, 1902.

CHAPITRE III

Sur l'influence de la thyroïdectomie (et des lésions thyroïdiennes, provoquées par l'irradiation du corps thyroïde) sur la résistance antituberculeuse. — Recherches de Giraud, de Webb, de Mlle Bernard et de Coulaud. — Causes d'erreur de ces recherches. — Interprétation nouvelle de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.

Ainsi que nous l'avons dit dans l'introduction de cette thèse, nous n'étudierons la question (comme toutes les autres questions traitées du reste) qu'au point de vue expérimental. Nous laisserons systématiquement de côté tout ce qui touche aux rapports de la tuberculose et de l'insuffisance thyroïdienne chez l'homme (1). Nos conclusions ne seront valables que pour le lapin (unique animal étudié avec fruit à ce point de vue). Nous osons espérer que les cliniciens qui aborderont cette étude au lit du malade (tuberculose des thyroïdiens) trouveront dans ce chapitre des *remarques* qu'ils pourront peut-

1. Ceux que la question intéresse, liront utilement la thèse de Coulaud, *Corps thyroïde et tuberculose*. Thèse de Paris, 1922. (Bibliographie.)

être utiliser. Il serait tout particulièrement intéressant de voir si les faits qui semblent vrais pour le lapin le sont aussi pour l'homme, toutes causes d'erreur écartées : espèce, conditions biologiques et de contamination, etc...

On admet généralement (*sans que personne ne l'ait prouvé*) que les animaux hypothyroïdiens résistent moins bien à la tuberculose que les animaux normaux.

Pour Webb (1), Giraud (2) et Mlle Bernard (3), la thyroïdectomie provoquerait une diminution de la résistance anti-tuberculeuse. Pour Coulaud (4) au contraire, les lésions thyroïdiennes, provoquées par l'irradiation du corps thyroïde, augmenteraient ladite résistance.

Ainsi que nous le verrons tout à l'heure, en étudiant comparativement les expériences de Mlle Bernard et de Coulaud, le fait que des animaux éthyroïdes résistent plus ou moins, ou de la même façon, à la tuberculose que les animaux témoins ne signifie rien. *La résistance antituberculeuse des lapins éthyroïdes est fonction (entre d'autres facteurs qui certainement nous échappent) de la forme de la contamination, de la masse microbienne injectée et de la virulence des germes.*

Or, Giraud, Webb et Mlle Bernard ne semblent pas avoir tenu compte de ces données dont l'importance est

1. Webb, *Journ. Lab. and Clin. Med.*, mars 1916.

2. Giraud, *Le Corps thyroïde des tuberculeux*. Thèse Paris, 1908.

3. Mlle Bernard, *Glande thyroïde et tuberculose. Influence de la thyroïdectomie sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin*. Thèse de Paris, 1921.

4. Coulaud, *loc. cit.*

fondamentale ; *ils ont choisi arbitrairement leurs conditions expérimentales, et c'est ce qui explique qu'ils soient arrivés à des résultats faux ; faux au point de vue général.*

Coulaud a compris par contre la nécessité d'injecter des petites doses de bacilles, pour pouvoir mettre en évidence l'hyper-résistance des lapins éthyroïdes, *et c'est ce qui explique pourquoi ayant choisi ses conditions expérimentales, moins arbitrairement il est arrivé à des résultats tout autres que les auteurs ci-dessus.*

Si en égard à la vérité, nous croyons devoir reconnaître que Coulaud a compris la nécessité d'injecter de petites doses de bacilles pour mettre en évidence l'hyper-résistance des lapins éthyroïdes, nous croyons pouvoir affirmer par contre, qu'il n'a pas compris la signification générale de ce fait, ni ses rapports avec les phénomènes d'hypo-résistance ou d'iso-résistance antituberculeuse présentés par les lapins éthyroïdes (doses bacillaires massives). Du reste, pour Coulaud, « la déchéance thyroïdienne ne favorise pas le développement de la tuberculose chez le lapin », *conclusion en désaccord avec quelques-uns de ses propres résultats et avec les résultats de la plupart des auteurs ayant étudié la question.*

Ajoutons que Webb, tout en acceptant que la thyroïdectomie totale diminue, la résistance antituberculeuse a rapporté des faits qui prouvent que la *thyroïdectomie partielle l'augmente au contraire.* Il y aurait lieu de se demander si les animaux partiellement thyroïdectomisés ne se conduisent pas en réalité comme des animaux

hyperthyroïdés, et cela à cause des phénomènes d'hyper-sécrétion thyroïdienne de compensation ayant pour siège le fragment de glande resté en place, ce qui viendrait à l'appui des constatations expérimentales de Fruxoni et Grixoni (1) (hyper-résistance antituberculeuse des animaux traités par des extraits thyroïdiens) (2).

Nous ne saurions nier *à priori* la possibilité du fait, quoique nous soyions enclins à croire que l'insuffisance thyroïdienne partielle représente l'optimum de la résistance anti-toxi-infectieuse ; il ne nous semble pas déraisonnable de penser que les animaux hyperthyroïdiens puissent jouir (partiellement au moins) de la *sensibilité* et des *capacités réactionnelles* des animaux athyroïdiens, tout en conservant les capacités de *résistance* antitoxique des animaux dont la thyroïde fonctionne normalement. Remarquons en outre que Webb a enlevé les $\frac{3}{4}$ du corps thyroïde aux cobayes qui se sont montrés hyper-résistants ; il nous semble donc difficile (nous ne disons pas impossible) que le $\frac{1}{4}$ d'organes laissés en place ait pu suppléer aux $\frac{3}{4}$ enlevés. Ajoutons que nous ne croyons pas que la « moindre gravité de la thyroïdectomie partielle » (?) soit pour quelque chose dans la genèse de ces résultats, ainsi que le pense Coulaud.

Recherches de Mlle Bernard (*loc. cit.*). — Mlle Bernard a rapporté dans sa thèse les résultats

1. Fruxoni et Grixoni, *Berl. Klin. Woch.*, juin 1919, t. I, p. 1161.
2. Voir un peu plus loin, *Critique des expériences de Coulaud*.

de ses recherches expérimentales sur l'influence de la thyroïdectomie (chez le lapin) sur la résistance antituberculeuse.

Conclusions. — La thyroïdectomie diminue la résistance antituberculeuse. Voici le résumé du protocole d'expériences de Mlle Bernard.

EXPÉRIENCE N° 1

2 lapins thyroïdectomisés

Douze jours après, injection intraveineuse de 0,002 de bacilles bovins.

Mort vingt-sept et vingt-neuf jours après l'inoculation.
Moyenne : vingt-huit jours.

2 lapins témoins

Inoculation contemporaine de la même dose de bacilles.
Mort cinquante-trois jours après l'inoculation.

EXPÉRIENCE N° 2

2 lapins thyroïdectomisés

Seize jours après, injection intraveineuse de 0,0015 de bacilles bovins.

Mort quarante-cinq et quarante-sept jours après l'inoculation. Moyenne : quarante-six jours.

2 lapins témoins

Inoculation contemporaine de la même dose de bacilles bovins.

Mort soixante et soixante-sept jours après l'inoculation. Moyenne : soixante-trois jours.

EXPÉRIENCE N° 3

2 lapins thyroïdectomisés

Dix-neuf et vingt et un jours (moyenne : vingt jours) après, injection intraveineuse de 0,001 de bacilles bovins.

Mort quarante-trois et soixante-trois jours après inoculation. Moyenne : cinquante-trois jours.

2 lapins témoins

Inoculation contemporaine de la même dose de bacilles.

Mort cinquante-huit et soixante-six jours après l'inoculation. Moyenne : soixante-deux jours.

EXPÉRIENCE N° 4

2 lapins éthyroïdes

Sept jours après injection intraveineuse de 0,001 de bacilles bovins.

Mort trente-sept et trente-huit jours après l'inoculation. Moyenne : trente-sept jours.

2 lapins témoins

Inoculation contemporaine de la même dose de bacilles.

Mort cinquante-huit et soixante-huit jours après l'inoculation. Moyenne : soixante-trois jours.

Les résultats de Mlle Bernard semblent montrer au premier abord, que la thyroïdectomie affaiblit la résistance antituberculeuse. Cela est sans doute vrai, dans

les conditions expérimentales où s'est placée Mlle Bernard. Mais ces résultats ne sauraient avoir une portée générale, et voici pourquoi : analysons de près les chiffres de Mlle Bernard ; prenons les moyennes de survie de chaque série :

Expérience		Moyenne de survie	Différence en faveur des témoins
N° 1	Lapins éthyroïdes	28 jours	
	Lapins témoins	53 jours	25 jours
N° 2	Lapins éthyroïdes	46 jours	
	Lapins témoins	63 jours	17 jours
N° 3	Lapins éthyroïdes	53 jours	
	Lapins témoins	62 jours	9 jours
N° 4	Lapins éthyroïdes	37 jours	
	Lapins témoins	63 jours	26 jours

Laissons provisoirement de côté les résultats de la série n° 4 ; nous y reviendrons dans un instant. La comparaison des résultats des trois premières séries montre que les différences des temps de survie des animaux éthyroïdes et témoins varient suivant deux facteurs :

A) *En raison directe de la dose des germes injectés.* — Les témoins des séries 1, 2 et 3 ayant reçu 0,002, 0,0015 et 0,001 de bacilles bovins ont vécu vingt-cinq, dix-sept et neuf jours de plus (respectivement) que les éthyroïdés. Ce qui est plus curieux encore, c'est que les différences des temps de survie (des témoins par rapport aux éthyroïdes) gardent avec les doses de bacilles injectés, des rapports numériques assez exacts : on constate une différence de survie (en faveur des témoins) d'environ huit

jours pour chaque $1/2$ milligramme de bacille injecté en plus ou en moins...

Cette première constatation que nous venons de faire, enlève aux résultats de Mlle Bernard toute leur portée générale, si la différence, en faveur des témoins, des temps de survie diminue avec la dose de bacilles injectés, nous avons le droit de penser que si Mlle Bernard avait expérimenté avec des doses plus petites, elle aurait fini par ne plus trouver aucune différence entre la résistance antituberculeuse des lapins éthyroïdes et témoins. Les résultats des expériences de Coulaud que nous analyserons un peu plus loin, confirment ces prévisions, et non seulement les confirment, *mais elles montrent encore qu'en expérimentant avec des doses de bacilles de plus en plus petites (ou de moins en moins virulentes ce qui revient au même) on arrive non seulement à ne plus trouver aucune différence de résistance, mais à renverser les résultats, c'est-à-dire à obtenir une survie plus longue chez les lapins hypothyroïdiens que chez les lapins témoins.* Nous espérons que le parallélisme frappant de ces faits, avec les faits rapportés par M. Garnier n'échapperont à personne.

B) *En raison inverse du temps écoulé entre la thyroïdectomie et le jour de l'inoculation.* — Les lapins éthyroïdes des séries 1, 2 et 3 ayant été inoculés douze, seize et vingt jours après la thyroïdectomie, ont vécu respectivement vingt-cinq, dix-sept et neuf jours de moins que les témoins. *Ce qui est plus curieux encore, c'est qu'ici également les différences du temps de survie*

(des éthyroïdes par rapport aux témoins) gardent avec le nombre de jours écoulés entre la thyroïdectomie et l'inoculation, des rapports numériques assez exacts ; on constate une différence de survie (à faveur des témoins) de huit jours environ pour chaque quatre jours écoulés entre l'opération et l'inoculation.

Ces constatations nous permettent de comprendre pourquoi la différence de survie des lapins de l'expérience n° 4 (que nous avons laissés de côté provisoirement) est de vingt-six jours, tandis que les différences des survies de l'expérience n° 3 (lapins injectés avec la même dose de bacilles que l'expérience n° 4) n'est que de neuf jours : les lapins éthyroïdes de l'expérience n° 3 ont été inoculés vingt jours (en moyenne) après l'opération, tandis que les lapins éthyroïdes de l'expérience n° 4 ont été inoculés, sept jours après l'opération... Et remarquons que la question de « temps d'attente » mise à part, les expériences n°s 3 et 4 (toutes les deux faites avec 0,001 de bacilles bovins) sont parfaitement comparables entre elles : *les témoins des deux séries sont morts en soixante-deux et soixante-trois jours.*

Nous ne pouvons nous empêcher de comparer les résultats de la série expérimentale n° 4 de Mlle Bernard aux résultats de l'expérience n° 5 de M. Garnier : ces faits mettent en évidence le rôle du temps écoulé entre la thyroïdectomie et l'inoculation, dans la façon dont les animaux éthyroïdés (le lapin tout au moins) se comportent vis-à-vis des toxi-infections.

Recherches de Coulaud (1). — Nous avons dit plus haut que les résultats de cet auteur pouvaient être considérés comme le complément des expériences de Mlle Bernard (*et cela au point de vue des notions d'ordre général que nous essayons de dégager*). Voici le résumé du protocole d'expériences de Coulaud.

Trente-six lapins, divisés en cinq lots, chacun de ces lots ayant servi à une expérience. Production de lésions dégénératives, du corps thyroïde par irradiation; résultats contrôlés histologiquement chez tous les animaux.

Premier lot. — Deux lapins (hypothyroïdien et témoin) injectés avec 0 gr. 003 de bacilles (voie endoveineuse) dans le but de produire une tuberculose suraiguë. Sacrifice prématuré des animaux (l'expérience ayant été ratée).

SÉRIE SANS INTÉRÊT

Deuxième lot. — Neuf lapins ayant reçu par voie endoveineuse 8/10 de milligramme de bacille de Koch, de première culture. Témoins et hypothyroïdiens inoculés le 22 mars 1921.

Lapins irradiés

	Mort —	Survie —
Lapin n° 143	12 avril 1921	21 jours
— 144	9 avril 1921	18 —
— 145	11 avril 1921	20 —
— 146	11 avril 1921	20 —
— 141	Sacrifié 13 oct. 1921	

1. Coulaud, *loc. cit.*

Lapins témoins

Lapin n° 165	14 avril 1921	23 jours
— 168	10 avril 1921	19 —
— 167	16 avril 1921	25 —
— 166	Sacrifié 27 juin 1921	

En résumé. — Survie moyenne des lapins à corps thyroïde irradié : vingt jours; survie moyenne des lapins témoins : vingt-trois jours.

Le maximum individuel de survie (25 et 23 jours) se trouve dans la série des témoins; le minimum (18 jours) dans la série des irradiés. S'il est vrai qu'il *n'y a pas de différence marquée* dans la résistance des deux séries, il faut convenir tout de même, que les lapins témoins ont résisté un peu mieux que les lapins hypothyroïdiens.

Troisième lot. — Cinq lapins injectés avec 0,001 de bacilles bovins. Inoculation contemporaine le 10 mars 1921.

Lapins éthyroïdes

	Mort	Survie
Lapin n° 130 (femelle)	30 avril 1921	50 jours
— 131 (mâle)	27 sept. 1921	200 —
— 132 (femelle)	14 avril 1921	35 —

Note. — L'auteur signale que le lapin n° 130 est mort d'une maladie infectieuse épidémique. Il ne faut donc pas tenir compte de ce résultat.

Lapins témoins

	Mort —	Survie —
Lapin n° 160 (femelle)	10 avril 1921	20 jours
— 161 (mâle)	10 août 1921	150 —

En résumé. — Il semble difficile de s'appuyer sur des moyennes arithmétiques pour interpréter cette expérience : il y a trop d'écart entre les résistances individuelles (des différences qui sont comme 1 à 7, et cela pour des animaux de la même série). Si nous comparons individuellement les lapins des deux groupes, ayant eu de petites survies (femelles) et de grosses survies (mâles), nous sommes obligés de constater que les lapins irradiés ont résisté mieux que les lapins témoins. Dans cette expérience, le sexe (gestation) a apporté une cause d'erreur, dont l'importance est bien connue en matière de résistance antituberculeuse.

Quatrième lot. — « Treize lapins ont reçu dans la même marginale de l'oreille, 1/10 de milligramme de bacilles bovins virulents (même culture que dans le lot précédent). Huit de ces lapins étaient des hypothyroïdiens par irradiation, cinq étaient des témoins mais avaient reçu sur les cuisses des doses de rayons à peu près semblables à celles des animaux à corps thyroïde irradié. »

Résultats. — « Abstraction faite des trois animaux morts de septicémie spontanée du lapin, la survie moyenne des lapins hypothyroïdiens a été de deux cent quatre jours ; la survie moyenne des témoins a atteint

cent vingt-six jours seulement. » Hyper-résistance franche des lapins à corps thyroïde irradié.

Cinquième lot. — « Six lapins, appartenant à une même portée, nés en octobre 1920, ont reçu dans la veine marginale de l'oreille 1/10 de milligramme de bacilles bovins virulents (même culture que dans les expériences III et IV.) Puis quelques mois plus tard, ils ont reçu 2 milligrammes de bacilles bovins très peu virulents (ces bacilles n'ont pas tuberculisé tous les lapins neufs auxquels ils ont été injecté). Enfin plus tard encore, on leur a injecté dans la veine 5 milligrammes de bacilles bovins très virulents (culture Vallée). Ces trois inoculations ont eu lieu le 30 juillet 1921, le 16 septembre 1921 et enfin le 1^{er} décembre 1921. » Sur les 6 lapins, 3 irradiés et 3 témoins.

Lapins irradiés

	Mort	Survie par rapport à la dernière inoculation
	—	—
Lapin n° 150	9 décembre 1921	9 jours
— 149	8 —	8 jours
— 148	2 —	1/2 journée

Lapins témoins

	Mort	Survie (dernière inoculation)
	—	—
Lapin n° 169	5 décembre 1921	5 jours
— 170	12 —	12 jours
— 171	12 —	12 jours

En résumé. — Même en ne tenant pas compte des

résultats du lapin n° 148 « mort dans les heures qui ont suivi l'inoculation, présentant les phénomènes d'hyper-sensibilité qui sont de règle au cours des réinfections massives », il faut reconnaître que les lapins hypothyroïdiens ont supporté moins bien que les témoins la troisième inoculation massive :

Survie moyenne après la troisième inoculation

Lapins irradiés	7 jours 1/2
Lapins témoins	10 jours

Et cela malgré l'affirmation contraire de Coulaud qui estime que « les quatre animaux sont morts à peu près dans les mêmes délais ». Un supplément de 25 0/0 de survie ne nous semble pas négligeable.

Quelle interprétation faut-il donner à des résultats de cette expérience ? Coulaud écrit : « Je me contente donc de l'exposer sans chercher à en déduire quoi que ce soit. » Qu'il nous soit permis de dire qu'à notre avis ces résultats viennent à l'appui des notions sur lesquelles nous avons insisté déjà à plusieurs reprises ; hyporésistance des lapins éthyroïdes, vis-à-vis des doses massives, microbiennes ou toxiques. Remarquons que la dernière inoculation a été faite avec la dose énorme de 5 milligr. de bacilles bovins très virulents.

Remarquons en outre que le lapin n° 148 irradié, mort quelques heures après la troisième inoculation, ne présentait à l'autopsie « aucune lésion microscopique visible » ; donc le lapin s'était très bien défendu contre

les deux premières inoculations, faites avec des doses plus faibles, et avec des bacilles de virulence moindre. Si nous étudions d'autre part le protocome d'autopsie de Coulaud, nous voyons que tous les lapins de ce dernier lot (irradiés et témoins) présentaient des « lésions œdémateuses des poumons » et qu'en outre, les lapins irradiés présentaient une « rate énorme », tandis que les lapins témoins à l'exception du lapin 169 (1) présentaient une rate simplement « grosse ».

Les deux injections préliminaires de bacilles ont sensibilisé les animaux : sensibilisation plus grande chez les lapins éthyroïdés que chez les témoins. Ainsi que le fait remarquer très justement Coulaud, à propos du lapin 148, il y a des rapports étroits entre les phénomènes d'hypersensibilité et d'immunité ; d'après nous, cette remarque pourrait être faite à propos de tous les autres lapins du 5^e lot ; les lapins irradiés de ce lot sont morts plus vite que les témoins parce que les deux premières injections préliminaires (véritable vaccination en somme) les ont sensibilisés de façon plus marquée que ces derniers. Or, on sait que les animaux sensibi-

1. Le lapin n° 169 « un mâle, le plus robuste des témoins avait reçu 10 injections d'extrait thyroïdien (1 cc.) dans les vingt jours précédant la troisième inoculation ». *Chez cet animal l'opothérapie thyroïdienne a eu des effets semblables à l'irradiation du corps thyroïde.* Sans vouloir discuter la signification de ce fait, ce qui nous obligerait à sortir du cadre de notre sujet, remarquons que la littérature renferme quelques faits qui semblent montrer que l'opothérapie thyroïdienne peut avoir au point de vue immunologique et dans certaines conditions, des effets semblables à la thyroïdectomie... Cela semble paradoxale ; paradoxale ou non, la question mériterait d'être étudiée.

lisés par une première inoculation bacillaire peuvent résister plus ou moins que les témoins, suivant les doses de bacilles injectées. Voici ce qu'écrivait à ce propos Rolland (1) dans sa belle thèse sur le phénomène de Koch : « Les effets de la réinoculation dépendront toujours de la dose de bacilles employés. Cette dose est-elle massive, les animaux réinoculés succomberont rapidement à une intoxication suraiguë. La réinfection est-elle moins sévère ; elle déterminera des phénomènes cliniques graves, mais non fatalement mortels ; les animaux pourront guérir et dans ce cas, ils ne garderont aucune trace de la nouvelle agression bacillaire. La réinfection est-elle plus légère encore, elle sera supportée sans aucune manifestation clinique et ne déterminera non plus aucune tuberculisation nouvelle. Suivant la manière dont la réinfection est dosée, le phénomène allergique apparaît donc sous sa face hypersensibilité (2), sous sa face immunité ou sous ces deux aspects à la fois ».

Nous croyons pouvoir dire (en nous appuyant sur les remarques ci-dessus) que si Coulaud avait injecté son cinquième lot de lapins avec des doses plus petites de

1. Rolland, *Etude sur le phénomène de Koch et la réinfection tuberculeuse*. Thèse de Paris, 1914.

2. Nous croyons qu'il serait préférable d'employer le mot hypo-résistance à la place du mot hypersensibilité : l'hypersensibilité (espèce d'hyperesthésie si l'on peut dire, vis-à-vis des produits bacillaires) est le fait essentiel du phénomène de Koch ; hypo-résistance et hyper-résistance ne sont que des aspects particuliers du phénomène suivant les conditions expérimentales dans lesquelles on se place : réinoculation de petites ou grosses doses de bacilles.

bacilles de Koch, il aurait obtenu une survie plus longue chez les lapins irradiés que chez les témoins.

Les résultats de cette cinquième expérience de Coulaud nous semblent jeter une *vive lumière* sur le mécanisme des fonctions thyro-antixémiques. Remarquons que les quelques expériences que nous avons analysées jusqu'ici (et nous en rapporterons encore d'autres) nous font apparaître les animaux éthyroïdes comme l'image des animaux sensibilisés par une première injection préparante ; chez les animaux éthyroïdes, cette sensibilisation est spontanée. Les animaux éthyroïdes neufs (au point de vue immunologique) se comportent vis-à-vis des microbes et des toxines comme les animaux préparés par une première inoculation tuberculeuse : hypo-résistants dans le cas d'inoculations massives ; hyper-résistants dans les cas d'inoculations légères...

DEUXIÈME PARTIE

INSUFFISANCE THYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE ET SÉCRÉTION D'ANTICORPS

Les modifications humorales provoquées par la thyroïdectomie semblent avoir préoccupé de bonne heure les chercheurs : Bianchi Manotti (1) aurait étudié en 1895 les propriétés bactéricides du sérum (vis-à-vis du colibacille) des animaux éthyroïdés et cela bien avant qu'on ne fit des recherches systématiques sur l'influence de la thyroïdectomie, sur la résistance anti-toxi-infectieuse. Les recherches de Manotti, dont la conclusion serait que la thyroïdectomie ne provoque aucune modification des propriétés bactéricides du sérum, ont passé presque inaperçues ; en tout cas, la question est restée stationnaire jusqu'en 1907, époque à laquelle les recherches de Mlle Fassin ont remis la question à l'ordre du jour.

1. Bianchi Manotti, *Rif. Med.* Naples, 1895. Cité par Uzan : *Journal de Médecine de Paris*, 1922, n° 27 et 28. Nous avons le regret de ne pouvoir analyser le travail de Bianchi Manotti ; toutes nos démarches pour nous procurer le mémoire original de cet auteur sont restées sans résultat.

CHAPITRE IV

Sur l'influence de la thyroïdectomie et des lésions thyroïdiennes provoquées par l'irradiation du corps thyroïde ; sur la production d'anticorps hémolytiques : alexine et sensibilitrices. — Recherches de Mlle Fassin, de Müller, de Coulaud, de Carlson, de Frouin, de Garibaldi et d'Houssay et Sordelli. — Causes d'erreur de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.

Divisons ces recherches en deux groupes :

A. — *Insuffisance thyroïdienne, thyro-parathyroïdienne et alexine.*

B. — *Insuffisance thyroïdienne, thyro-parathyroïdienne et sensibilitrices hémolytiques.*

A. — Insuffisance thyroïdienne, thyro-parathyroïdienne et alexiné

Recherches de Mlle Fassin (1). — Mlle Fassin est le premier auteur qui ait étudié (à notre connaissance, du moins), l'influence de l'éthyroïdation

1. Mlle Louise Fassin, *Modifications de la teneur du sérum en alexine chez les animaux thyroïdectomisés* (C. R. Soc. de Biol., t. LIX, 1907, vol. I, p. 647).

complète sur la richesse du sérum en alexine. Elle écrit à ce propos : « Mes expériences jusqu'à présent ont porté sur neuf animaux : six chiens et trois lapins. Chez les chiens, j'ai pu observer les phénomènes tétaniques bien connus et j'ai vu la mort survenir assez rapidement : de deux à quinze jours après l'opération. Chez le lapin, j'ai toujours fait la thyroïdectomie complète ; la mort survient d'ordinaire assez rapidement. Chez tous mes opérés, j'ai pu constater une diminution notable de l'alexine hémolytique et bactéricide, jamais une disparition complète.

Que prouvent les résultats de Mlle Fassin ? Que la thyroïdectomie affaiblit les propriétés actives du sérum ? Nullement. Remarquons que Mlle Fassin a dosé l'alexine des animaux *thyro-parathyroïdectomisés*. Or, ainsi que nous le verrons dans le paragraphe suivant, *il faut se garder de confondre thyroïdectomie et thyro-parathyroïdectomie ; l'insuffisance para-thyroïdienne apporte dans ces expériences des causes d'erreur dont on ne saurait estimer l'importance, sans faire des témoins appropriés, témoins que Mlle Fassin n'a pas fait.*

Les conclusions de Mlle Fassin (conclusions sur lesquelles on s'est appuyé à tort d'après nous) pour dire que *l'insuffisance thyroïdienne* affaiblit, les défenses de l'organisme ne sont donc valables que pour la *thyro-parathyroïdectomie*.

Recherches de Müller (de Liège) (1). — Cet

1. Müller (de Liège), *Centralblatt für Bakteriologie*, t. XL, fasc. 4. juin 1909, p. 462.

auteur a confirmé une partie des conclusions de Mlle Fassin : *diminution de l'alexine hémolytique après thyroparathyroïdectomie chez le chien.*

Les expériences de Müller comportent les mêmes causes d'erreur que les expériences de Mlle Fassin. Ses conclusions ne sont donc valables que pour les chiens thyro-parathyroïdectomisés.

Recherches de Coulaud (1). — Coulaud a repris les expériences de Mlle Fassin chez le lapin, tout en modifiant les conditions expérimentales : il a étudié l'influence de l'irradiation destructive du corps thyroïde sur le taux d'alexine du sérum. Coulaud conclut que les lésions thyroïdiennes provoquées par les rayons X n'ont aucune influence quantitative sur le complément sérique. Il écrit : « Il est difficile de tirer une conclusion d'expériences portant sur un nombre d'animaux restreint. Cependant, il semble bien que l'hypothyroïdie, comme les injections d'extrait thyroïdien, ne modifient pas la teneur en alexine du sérum (2). »

En résumé, il nous semble prématuré de dire, comme le font de nombreux auteurs, que l'insuffisance thyroïdienne provoque une diminution du taux d'alexine du sérum ; le fait n'est guère prouvé (les expériences de Mlle Fassin et Müller que l'on voit citer à l'appui de

1. Coulaud, *loc. cit.*

2. Remarquons que Coulaud a dosé l'alexine chez 4 lapins à thyroïde irradiée et chez 2 témoins. Or les expériences de Mlle Fassin sur lesquelles on s'appuie pour dire que la « thyroïdectomie » affaiblit le pouvoir alexinique du sérum (chez le lapin) sont encore moins nombreuses : 3 lapins.

cette thèse ont été faites avec des animaux *thyro-parathyroïdectomisés*...) Quoique les expériences de Coulaud montrent que les lésions thyroïdiennes provoquées par irradiation du corps thyroïde n'ont aucune influence sur le pouvoir alexique du sérum, il serait sage d'attendre les résultats de nouvelles recherches, avant de se prononcer définitivement sur le sujet. *Tout ce que l'on peut dire à l'heure actuelle, c'est que la thyro-parathyroïdectomie peut provoquer une diminution du complément sérique, et cela, vraisemblablement, à cause des troubles profonds de la nutrition, dus à l'insuffisance parathyroïdienne.*

Ajoutons que, même en supposant que l'on arrive à montrer que la thyroïdectomie provoque une diminution du taux d'alexine du sérum, il faudra se garder de s'appuyer sur ces résultats pour conclure qu'il en est de même vis-à-vis des autres anticorps. Ainsi que l'ont montré Bordet (1) et von Dungern (2) il n'y a aucun parallélisme entre les modifications du taux de cytase et des sensibilitrices provoquées par l'immunisation ; *la vaccination expérimentale provoque une augmentation considérable du taux des sensibilitrices et influence très peu la concentration de l'alexine.*

1. Bordet, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893.

2. Von Dungern, *Betr. zur Immunitätslehre in Munch. Med. Woch.*, 1900, n^{os} 20 et 28.

B. — Insuffisance thyro parathyroïdienne et sensibilitrices hémolytiques

Recherches de Mlle Fassin, de Müller et de Carlson. — Mlle Fassin et Müller (*loc. cit.*) ont étudié l'influence de la thyro-parathyroïdectomie (chez le chien) sur le pouvoir hémolytique naturel du sérum ; ils sont arrivés à la conclusion que l'*éthyroïdation complète* affaiblit ce pouvoir. Carlson (1) a étudié la formation d'hétéro-hémolysines d'immunisation chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés et injectés avec des globules rouges de chèvre : ses conclusions concordent avec celles de Mlle Fassin et de Müller.

Ainsi que nous l'avons dit dans le paragraphe précédent, il faudra se garder de mettre ces résultats sur le compte de l'insuffisance thyroïdienne à l'insuffisance thyroïdienne s'ajoute dans ces expériences, l'insuffisance parathyroïdienne *elle-même* et l'action (au point de vue immunologique, bien entendu) des troubles profonds du métabolisme provoqués par l'insuffisance parathyroïdienne (2). On ne saurait déterminer, *à priori* le rôle joué par chacun de ces trois facteurs, sans avoir des témoins appropriés ; or, ni Mlle Fassin, ni

1. Carlson, *Proceed of Soc. for Exp. Biol. and Med.*, v. X, 1913, p. 187.

2. Nous établissons cette distinction parce que rien ne prouve *à priori* que la sécrétion des glandes parathyroïdes n'ait sur les phénomènes d'immunité une action *directe* et *indépendante* de celle des troubles métaboliques secondaires au déficit des fonctions parathyroïdiennes.

Müller, ni Carlson n'ont fait les expériences avec des témoins indispensables.

Launoy (1) a très bien défini, à propos des expériences de Carlson, la portée générale des recherches immunologiques, faites chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés. Il écrit à ce propos : « Récemment, Carlson A.-J., injectant à des chiens, complètement éthyroïdes, des globules rouges de chèvre, trouve que le sérum hémolytique obtenu était moins actif chez les animaux éthyroïdes complètement et ayant de violentes crises tétaniques. Les critiques formulées au début de ce paragraphe sont applicables aux recherches de Carlson. Faisons remarquer que les animaux injectés et éthyroïdes mouraient en onze jours. Il me semble qu'il y aurait peut-être lieu de faire des témoins avec des animaux en inanition ; d'une façon plus générale, nous ne pouvons reconnaître l'ombre d'intérêt à de telles recherches. Qui donc songe à étudier les phénomènes d'immunité chez des moribonds ? Que sont les chiens totalement éthyroïdes, sinon des loques d'animaux, intoxiqués de toutes manières, inanitiés, pourvus d'une grave plaie opératoire, etc... »

Et la preuve que la remarque de Launoy est juste, c'est que si on prend soin d'éviter les crises tétaniques par une médication appropriée (sels de chaux) ce qui permet aux animaux de se nourrir convenablement, et de mener une vie qui, sans être tout à fait normale, est

1. Launoy, *Thyroïde, parathyroïdes et thymus*. Paris, 1914. Baillière.

loin de ressembler à celle des chiens complètement éthyroïdes et abandonnés ensuite à leur triste et fatale destinée, on peut constater, non seulement que le pouvoir hémolytique du sérum ne tombe pas, mais encore qu'il augmente légèrement. Frouin a signalé ce fait le premier ; nous avons étudié postérieurement la question, tout en modifiant les conditions expérimentales et nous sommes arrivés à des résultats concordants.

Recherches de Frouin (1). — Cet auteur écrit : « J'ai donc repris ces expériences (recherches de Mlle Fassin) et étudié les variations du pouvoir hémolytique du sérum des chiens éthyroïdes comparativement à celui des animaux normaux soumis ou non au régime calcique. »

« Mes expériences ont été faites sur huit animaux : quatre animaux éthyroïdes depuis quatre et six mois, et quatre animaux normaux soumis au même régime. »

« Les deux animaux éthyroïdes depuis quatre mois ont toujours absorbé depuis l'opération et pendant tout le temps de l'expérience : 5 grammes de Ca Cl^2 cristallisé par vingt-quatre heures. Les animaux éthyroïdes depuis six mois ont reçu du Ca Cl^2 pendant soixante-dix jours, ainsi que les deux animaux normaux ; le traitement calcique avait été supprimé cent dix jours avant le début de l'expérience. »

« Les résultats de ces expériences peuvent se résu-

1. Frouin, *Variations du pouvoir hémolytique du sérum et production de l'antitoxine tétanique chez les animaux éthyroïdes* (C. R. Soc. de Biol., t. LXIX, 1910, vol. 2, p. 237).

mer de la façon suivante : l'ingestion de sels de chaux n'augmente pas le pouvoir hémolytique du sérum de chien normal, vis-à-vis des globules de lapin ou de cheval. Chez les animaux éthyroïdes, depuis quatre et six mois, le pouvoir hémolytique du sérum sur des globules rouges de lapin et de cheval est égal ou légèrement supérieur à celui du sérum des animaux normaux soumis au même régime. »

Remarquons, en passant, que s'il est vrai que Frouin a noté le premier que le sérum des chiens éthyroïdes pouvait avoir un titre hémolytique supérieur à celui des témoins, il ne semble pas avoir compris la signification générale de ce fait. Il se contente de constater que : « chez les animaux éthyroïdes depuis plusieurs mois et en bonne santé, le pouvoir hémolytique du sérum n'a pas diminué. » Mêmes conclusions en ce qui concerne la production d'antitoxines tétaniques, chez les chiens éthyroïdes (V. ch. VIII). *Nous nous permettons de faire cette remarque, parce que nous croyons avoir été les premiers à parler de réactions d'hyper-immunisation chez les animaux éthyroïdes* (C. R. Soc. de Biol., 1920).

Recherches de Garibaldi (1). — Nous avons étudié la production de sensibilitrices hétérohémolytiques naturelles chez les chiens thyro-parathyroïdec-

1. Américo Garibaldi, *Sur l'influence de la thyro-parathyroïdectomie (chez le chien) sur la formation d'anticorps naturels. Dosage du pouvoir hétérohémolytique du sérum* (C. R. Soc. de Biol., t. LXXXIII, mars 1920, p. 251).

tomisés, et traités par la médication calcique, dans le but d'empêcher les accidents de l'insuffisance parathyroïdienne. Nos résultats concordent avec les résultats de Frouin. Voici le protocole de nos expériences :

Mesure du pouvoir hétérohémolytique du sérum des chiens thyro-parathyroïdectomisés. Dosage sérique vingt à vingt-quatre heures avant l'opération et sept à dix jours après. Chiens *bien portants* au moment des saignées, ayant ingéré 5 grammes de Ca Cl^2 par jour. *Témoins* : simulacre d'opération, toutes conditions expérimentales et de dosage sérique égales d'ailleurs.

Technique des dosages. — Détermination de la *quantité minima* de sérum de chien (apprécié en gouttes; compte-gouttes normal) suffisante pour hémolyser *totallement*, une dose constante de globules lavés de mouton. Deux séries de mélanges hémolytiques (pour écarter les causes d'erreur qui pourraient résulter des modifications de la teneur du sérum en alexine).

Série A : Sérum de chien + globules de mouton.

— *B* : Sérum de chien + dose constante d'alexine (1) + globules du mouton. Toutes autres conditions expérimentales égales : temps écoulé entre la saignée et le dosage ; volume total des mélanges hémolytiques ;

1. Nous nous sommes assurés par des dosages préliminaires : 1° que deux gouttes de sérum frais de cobaye, renfermaient la *quantité d'alexine suffisante pour provoquer l'hémolyse totale de l'étalon globulaire employé*, en présence d'une quantité suffisante de sérum hémolytique d'immunisation chauffé à 56° ; 2° que deux gouttes de sérum frais de cobaye renfermaient une quantité de sensibilisatrices hémolytiques insuffisante pour provoquer un début d'hémolyse de l'étalon globulaire.

température ; temps de contact, etc., etc... Le tableau ci-dessous résume les résultats de ces dosages :

Dosages avant l'opération

	<i>Q. S. A</i>		<i>Q. S. B</i>
Chien n° 1	8 gouttes		8 gouttes
— n° 2	5	—	5 —
— n° 3	4	—	4 —
— n° 4	4	—	4 —
— n° 5	6	—	5 —
— n° 6	5	—	5 —

Dosages après l'opération

	<i>Q. S. A</i>		<i>Q. S. B</i>
Chien n° 1	5 gouttes		2 gouttes
— n° 2	4	—	3 —
— n° 3	Mort tétanée		
— n° 4	5	—	4 —
— n° 5	6	—	5 —
— n° 6	Mort infectieuse		

Chiens éthyroïdes : n° 1, 2 et 3. Chiens témoins : 4, 5 et 6.

Q. S. A : Nombre de gouttes de sérum frais et pur, nécessaires pour hémolyser totalement l'étalon globulaire employé.

Q. S. B : Nombre de gouttes de sérum frais et pur nécessaires pour hémolyser totalement l'étalon globu-

laire en présence de deux gouttes de sérum frais de cobaye.

Les dosages ci-dessus montrent :

1° *Que le simple simulacre d'opération provoque une légère augmentation du pouvoir hétérohémolytique naturel du sérum.*

2° *Que cette augmentation est plus marquée après la thyro-parathyroïdectomie.*

En résumé. — Il faut se garder de voir dans les résultats de Mlle Fassin, de Müller et de Carlson des faits montrant que la *thyroïdectomie* provoque une diminution du pouvoir hémolytique du sérum. Les conclusions de ces auteurs ne sont valables que pour les animaux thyro-parathyroïdectomisés et plus précisément encore pour les animaux totalement éthyroïdes, et présentant des accidents marqués d'insuffisance parathyroïdienne.

C. — Insuffisance thyroïdienne et sensibilisatrices hémolytiques d'immunisation

Recherches de Garibaldi et d'Houssay et Sordelli. — Nous (1) avons montré en janvier 1920 que les lapins thyroïdectomisés pouvaient dans certaines conditions sécréter plus de sensibilisatrices hémolytiques d'immunisation que les animaux témoins. Voici le protocole de nos expériences :

1. Américo Garibaldi, *Thyroïde et Immunité acquise ; sur l'influence de la thyroïdectomie (chez le lapin) sur la formation de sensibilisatrices hétérohémolytiques d'immunisation* (C. R. Soc. de Biol., t. LXXXIII, janvier 1920, p. 15).

Quatre lapins thyroïdectomisés et trois témoins (simple ouverture du cou et mise à nu du corps thyroïde mais sans toucher à cette glande). Poids moyen : 2 kilogr. Age : 5 mois.

Chaque lapin a reçu trois injections intra-péritonéales de 3 centimètres cubes de globules rouges de mouton. Intervalle des injections : sept jours. Première injection sept jours après l'opération ; saignée douze jours après la dernière injection. Opération contrôlée à l'autopsie. Voici les résultats de ces dosages :

Lapin N°	Q.	Moyenne	Observations
—	—	—	—
1	0.006	0.007	Thyroïdectomisés
2	0.008		
3	0.007		
4	0.006		
5	0.010	0.012	Témoins
6	0.015		
7	0.012		

Q = Quantité minima de sérum chauffé nécessaire pour produire l'hémolyse totale de 1 centimètre cube d'une suspension à 5 0/0 de globules rouges de mouton en présence d'une quantité constante et suffisante d'alexine de cobaye (déterminée par un dosage antérieur) et après deux heures à 37 degrés.

Conclusion. — Le taux hétérohémolytique du sérum des lapins thyroïdectomisés et immunisés dans le courant du mois qui suit l'opération se montre supérieur

à celui des témoins. *Si cela est vrai dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés au cours des recherches ci-dessus, il faut savoir qu'en modifiant les conditions expérimentales l'on peut obtenir des résultats tout autres.*

Au cours de recherches que nous avons commencées dans le laboratoire de nos maîtres MM. les professeurs Roger et Garnier, sur la formation d'autolysines chez les cobayes néphrectomisés et réinoculés par voie endopéritonéale avec des émulsions de leur propre parenchyme rénal, recherches que nous avons dû interrompre temporairement pour des raisons d'ordre privé, nous avons immunisé quatre lapins dans le but de nous procurer le sérum hémolytique nécessaire aux recherches en question. Désirant obtenir un sérum hémolytique très fort, nous immunisâmes nos lapins avec de grosses doses de globules rouges lavées (5 à 10 cc. par injection) sept injections à cinq jours d'intervalle. Voie endopéritonéale. Ajoutons que puisque l'occasion s'en présentait, nous enlevâmes la thyroïde à deux lapins et laissâmes les deux autres comme témoins, après leur avoir fait subir un simulacre d'opération. Cette expérience devait nous permettre d'obtenir le sérum hémolytique nécessaire à nos recherches en cours (but principal de l'expérience et, d'autre part, nous procurer une preuve de plus que la thyroïdectomie favorisait la formation d'hémolysines d'immunisation (but occasionnel).

Le dosage sérique pratiqué cinquante jours après le début de l'immunisation nous montra contrairement à

toutes nos prévisions et à nos résultats antérieurs que le sérum des témoins était un peu plus riche en hémolysine que le sérum des éthyroïdes.

Lapin	Q.		Moyenne	Observations
A	0.001	}	0.002	Ethyroïdes
B	0.003			
C	0.0008	}	0.0007	Témoins
D	0.0006			

Q = Quantité minima de sérum chauffé nécessaire pour produire l'hémolyse totale de 1 centimètre cube d'une suspension à 5 0/0 de globules rouges de mouton, en présence d'une quantité constante et suffisante d'alexine de cobaye (déterminée par un dosage antérieur) et après deux heures à 37 degrés.

Résultats contradictoires dus à des erreurs d'expérience qui nous avaient échappé ? Nous le crûmes tout d'abord... Réflexion faite, nous avons fini par nous demander si *la violence de l'immunisation* (grosses doses globulaires, injections rapprochées, immunisation prolongée) n'était pas pour quelque chose dans la genèse de ces résultats. *C'est à partir de ce moment que notre attention fut attirée sur les modalités réactionnelles des animaux éthyroïdes, variables en fonctions des conditions expérimentales ; la revision de la bibliographie nous permit de trouver de nombreux faits à l'appui de cette opinion, faits dont la signification générale a échappé à tous les auteurs ayant étudié jusqu'ici la question.*

En somme, si les modifications de la résistance antitoxi-infectieuse des animaux éthyroïdes rappellent les réactions allergiques, présentées par les animaux tuberculeux et réinoculés (hypo-résistance vis-à-vis des grosses doses ; hyper-résistance vis-à-vis des petites doses) les réactions humorales des animaux éthyroïdes rappellent aussi les réactions allergiques (hyposécrétion d'anticorps dans les cas d'immunisation brutale ; hypersécrétion d'anticorps dans les cas d'immunisation légère). Les faits que nous venons de rapporter montrent que l'on ne saurait parler d'hypersécrétion d'isosécrétion ou d'hyposécrétion d'anticorps chez les animaux éthyroïdés ; les résultats dépendent des conditions de l'immunisation, conditions qu'il y aurait intérêt à préciser, par des recherches systématiques.

Recherches d'Houssay et Sordelli (1). — Houssay et Sordelli (de Buenos-Aires) ont repris nos expériences d'immunisation hémolytique des lapins éthyroïdes. Ils résument ainsi les résultats de leurs recherches :

« Hémolysines. — Cinq lapins éthyroïdés et sept témoins furent immunisés pendant six semaines par voie veineuse en injectant des globules rouges lavés de mouton. Le titre hémolytique moyen du sérum différa peu, mais il fut toujours un peu plus haut chez les lapins éthyroïdes » (c'est nous qui le soulignons).

Malgré cette constatation, les auteurs concluent : « Il

1. Houssay et Sordelli, *Formation d'anticorps chez les animaux éthyroïdes* (C. R. de Biol., t. LXXXV, 1921, p. 679).

est évident que la thyroïdectomie n'a aucune influence, ni que même elle ne favorise pas la production des hémolysines. »

Nous avons cru devoir rappeler les faits et les conclusions de ces auteurs, non dans le but de mettre en évidence leur contradiction manifeste, mais de faire remarquer qu'il faudrait se garder de voir dans la note citée l'expression exacte de l'opinion d'Houssay et Sordelli, au moins en ce qui touche à la production d'hémolysines d'immunisation chez les lapins éthyroïdes. Dans une note *postérieure et complémentaire* (1) ces auteurs précisent leur point de vue ; ils écrivent : « *Hémolysines : Le sérum anti-mouton fourni par les lapins éthyroïdes a un titre plus élevé que celui des témoins. Immunisation par voie endoveineuse.* » Houssay et Sordelli ne disent pas, dans leur deuxième note, s'ils estiment ou non que la thyroïdectomie peut favoriser la production d'hémolysines d'immunisation. *Quoi qu'il en soit retenons de tout ceci que Houssay et Sordelli ont confirmé les faits que nous avons rapporté en 1920.*

1. Houssay et Sordelli, *Formation d'anticorps chez les animaux éthyroïdes* (C. R. Soc. de Biol., t. LXXXV, 1921, p. 1220).

CHAPITRE V

Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la production d'anticorps coagulants : agglutinines et précipitines. — Recherches de Fjelstadt, d'Hektoen et Curtis, d'Houssay et Sordelli et de Mlle Clevers.

Thyroïdectomie et agglutininés

Recherches de Fjelstadt et d'Houssay et Sordelli. — Fjelstadt (1) a étudié en 1910, l'influence de la thyroïdectomie (chez le lapin) sur la formation d'agglutininés anti-éberth ; l'insuffisance thyroïdienne expérimentale n'aurait pour cet auteur aucune influence sur la sécrétion des dits anticorps.

Qu'il nous soit permis de formuler quelques réserves sur les conclusions de Fjelstadt ; nous avons insisté dans le chapitre précédent sur l'influence de la *notion de doses antigéniques* et, en général, sur l'influence des conditions expérimentales, sur les résultats de l'immunisation des animaux éthyroïdes. Pour pouvoir affirmer que la thyroïdectomie ne provoque aucune modification des phénomènes de sécrétion de tel ou tel anticorps,

1. Fjelstadt, *Am. Journ. of. Physiol.*, 1910, p. 72.

il faut (d'après nous au moins) *expérimenter avec une gamme de doses antigéniques, étendue et riche en nuances* ce n'est qu'après avoir immunisé les animaux par différentes voies, avec des rythmes d'immunisation lents, rapides et intermédiaires, qu'il est possible d'affirmer que la thyroïdectomie ne modifie pas les phénomènes d'antigénèse, vis-à-vis d'un antigène donné. Ce sont des expériences que Fjelstadt n'a pas faites. Ses conclusions ne sauraient donc dépasser ses résultats, et la preuve c'est que Houssay et Sordelli (1), qui ont étudié la formation d'agglutinines chez les lapins et chevaux éthyroïdes ont trouvé que *le sérum de ces animaux avait un « titre plus élevé » que celui des témoins*. Si les résultats d'Houssay et Sordelli ne montrent pas que les animaux éthyroïdés secrètent *toujours* plus d'agglutinines que les témoins (et cela, pour les mêmes raisons qui justifient nos réserves vis-à-vis des conclusions de Fjelstadt), ils montrent au moins que, dans certaines conditions, il est possible d'obtenir des résultats tout autres que ceux de l'auteur nord-américain.

Faits *apparemment* contradictoires qui viennent à l'appui de la thèse que nous défendons : *résultats de l'immunisation des animaux éthyroïdes, en fonction des conditions expérimentales*.

Recherches d'Hektoen et Curtis. — Rappelons par mémoire les recherches d'Hektoen et Curtis (2); pour ces auteurs, la thyro-parathyroïdectomie n'aurait

1. Houssay et Sordelli. C. R. Soc. Biol., 1921, p. 679 et 1220.

2. Hektoen et Curtis, *Journ. of. Int. Diseases*, 1915.

aucune influence sur la sécrétion d'agglutinines. Sans contester les *conclusions de fait* de ces auteurs, rappelons ce que nous avons dit dans le précédent chapitre, sur l'influence de la thyroparathyroïdectomie sur la sécrétion d'alexine et de sensibilisatrices hétérohémolytiques ; les effets excito-antigénétiques du déficit des fonctions thyroïdiennes, peuvent très bien avoir été masqués par les troubles profonds de la nutrition, troubles secondaires de l'insuffisance parathyroïdienne ; l'objection est d'autant plus fondée, que les auteurs n'ont pas fait les témoins nécessaires pour écarter cette cause d'erreur. Il nous semble donc très difficile que l'on puisse voir dans les faits rapportés par Hektoen et Curtis des résultats en opposition avec ceux d'Houssay et Sordelli, ou venant à l'appui des conclusions de Fjelstadt. Pour notre part, nous ne saurons pas l'accepter.

Thyroïdectomie [et Précipitines

Recherches de Mlle Clevers (1). — Mlle Clevers est l'unique auteur qui, à notre connaissance, ait étudié l'influence de la thyroïdectomie sur la sécrétion de précipitines d'immunisation. Des recherches poursuivies à l'Institut de Physiologie de l'Université de Gand, l'ont conduit à la conclusion « *que l'ablation de la glande thyroïde favorise la production d'anticorps antiovalbu-*

1. Mlle Jeanne Clevers, *Contribution à l'étude de l'action de la glande thyroïde sur les phénomènes d'immunité* (C. R. Soc. de Biol., 1921, t. LXXXV, p. 689).

mine, ce qui semblerait venir à l'appui des résultats observés par A. Garibaldi au point de vue de l'hémolysine ».

Voici le résumé du protocole d'expériences de cet auteur : « J'ai essayé de déterminer expérimentalement l'action de la thyroïdectomie sur la production de précipitines antiovalbumine. J'ai procédé de la façon suivante : l'expérience a porté sur 9 lapins, dont 5 furent thyroïdectomisés, les 4 autres servirent de témoins. Ils étaient âgés de deux à trois mois, et pesaient environ 1 kgr. 5. Huit jours après l'opération, je leur ai injecté à tous, sous la peau du dos, 1 cmc. de blanc d'œuf pur, et j'ai répété ces injections tous les six jours, jusqu'à leur avoir fait 9 injections, en augmentant la quantité jusqu'à 2 cmc. de blanc d'œuf par injection. Ce procédé d'immunisation est recommandé par Ch. Hollande et Gate (C. R. Soc. Biol., 1918, t. LXXXI, p. 148) comme donnant un taux de précipitines plus élevé que le procédé massif d'injections intraveineuses. Avant chaque injection du blanc d'œuf, je prenais à chaque lapin une petite quantité de sang pour voir le moment d'apparition de la précipitine et pour la tirer. Pour le titrage de la précipitine, je me suis servi au début des dilutions de blanc d'œuf à 1/100, 1/1000, 1/10.000 et 1/20.000, que je mettais en présence du sérum à titrer. Seulement ce procédé ne permettait pas de suivre l'augmentation du pouvoir précipitant du sérum et je me suis servi d'une dilution de blanc d'œuf à 1/100, mise en contact avec des dilutions successives de sérum. Les résultats des réactions étaient notés après un séjour de trente minutes

à l'étuve à 50°. Voici quels furent les pouvoirs précipitants maxima des sérums, exprimés en dilution de sérum suffisant pour produire encore une réaction de précipitation » :

Lapins éthyroïdes

Lapin n°	Pouvoir précipitant	Durée d'immunisation nécessaire
1	1/40	7 semaines
3	1/40	7 —
39	1/45	6 —
41	1/35	6 —
42	1/50	6 —

Lapins témoins

Lapin n°	Pouvoir précipitant	Durée d'immunisation nécessaire
2	1/20	5 semaines
4	1/20	5 semaines
38	1/30	5 semaines
40	1/35	5 semaines

« On voit donc que le taux de précipitines est en général sensiblement plus élevé chez les lapins éthyroïdes que chez les témoins. De plus la précipitine apparaît, chez les opérés, un peu plus tardivement que chez les autres. Il a fallu en général six jours de plus pour voir apparaître le pouvoir précipitant chez les animaux privés de leur glande thyroïde. »

Les expériences de Mlle Clevers comportent deux causes d'erreur :

1° Mlle Clevers a expérimenté avec des lapins[?] trop jeunes (2 à 3 mois) ; or on sait depuis longtemps, que les animaux jeunes sont particulièrement sensibles à la thyroïdectomie ; l'insuffisance thyroïdienne provoque chez eux des troubles trophiques marqués (crétinisme thyroïdien). Cela explique peut-être pourquoi les jeunes lapins éthyroïdés de Mlle Clevers ont réagi plus tardivement que les témoins ; la durée de l'immunisation (1 mois $1/2$ à 1 mois $3/4$) était peut-être nécessaire pour que ces jeunes organismes commencent à retrouver leur équilibre endocrine, brusquement rompu par la thyroïdectomie. La comparaison des résultats de Mlle Clevers avec ceux d'Houssay et Sordelli (voir plus loin chapitre consacré aux antitoxines : richesse du sérum et antitoxines, plus grands chez les chiens éthyroïdes que chez les témoins, *au début* de l'immunisation, richesse égale à la fin) nous fournit un argument de plus pour penser que les résultats paradoxaux de Mlle Clevers (paradoxaux quant à la chronologie de l'immunisation) sont vraisemblablement dus au jeune âge des animaux utilisés par cet auteur.

Quoi qu'il en soit, il y aurait intérêt à reprendre la question et à étudier *comparativement* l'immunisation des animaux éthyroïdes, jeunes et adultes.

2° Mlle Clevers a cherché à obtenir le maximum d'anticorps précipitants possible ; or, ainsi que nous l'avons vu précédemment, il semble bien que les immunisations poussées trop à fond, aient une tendance à effacer toutes les différences existantes entre les capa-

cités antigénétiques des animaux éthyroïdes et témoins.

Ce qui explique peut-être pourquoi Mlle Clevers n'a pas obtenu des résultats plus nets encore.

■ Retenons de tout ce qui précède le fait essentiel qui nous intéresse : *les lapins éthyroïdes et immunisés contre le blanc d'œuf peuvent produire un sérum plus riche en précipitines que les lapins témoins.* Nous disons *peuvent* parce que rien ne prouve *à priori* qu'en modifiant les conditions expérimentales on n'arrive à des résultats tout autres : iso ou hypo-immunisations des éthyroïdes par rapport aux témoins. Cela est même probable.

CHAPITRE VI

Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la production d'opsonines. — Recherches de Marbe, de Palazzo, d'Hektoen et Curtis.

Marbe (1) et Palazzo (2) ont étudié en 1908 l'influence de la thyroïdectomie sur le pouvoir opsonique du sérum ; leur conclusion est que la thyroïdectomie affaiblit ce pouvoir. Les conclusions de ces auteurs n'ont pas été confirmées par Hektoen et Curtis (3) ; ces auteurs n'ont constaté aucune modification du pouvoir opsonique du sérum, après thyro-parathyroïdectomie. Si nous rappelons ici ce que nous avons dit précédemment sur la fâcheuse influence de l'éthyroïdation complète sur l'état général des animaux et sur l'influence de ces troubles sur les réactions d'immunité, il faudra convenir que, si malgré cela, Hektoen et Curtis n'ont pu noter aucune différence dans l'élaboration des opsonines, chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés et chez les témoins, le déficit des fonctions thyroïdiennes ne doit

1. Marbe, *les Opsonines chez les animaux éthyroïdes* (C. R. Soc. de Biol., 1908, t. I, page 1113).

2. Palazzo, *Influenza della thyroïdectomia a sul potera opsonico del sangue Policlinico*, 1908.

3. Hektoen et Curtis, *loc. cit.*

pas avoir sur la sécrétion d'opsonines une influence aussi marquée et aussi fâcheuse que l'ont prétendu Marbe et Palazzo. La question reste donc entière

Supposons pour les nécessités de la critique que les observations de Marbe et de Palazzo soient reconnues exactes. Que prouverait cela ? Sur quoi s'appuyer *a priori* pour affirmer que les modifications de la phagocytose *in vitro* sont dues à un déficit d'opsonines ? On sait que l'insuffisance thyroïdienne provoque des troubles du métabolisme se traduisant par une augmentation de la toxicité des humeurs et de l'urine ; or, il se pourrait très bien (1) que le sérum des animaux éthyroïdes renfermât des substances toxiques, capables d'amoindrir l'activité des cellules blanches du sang. On peut imaginer aisément un sérum riche en opsonines, mais riche aussi en substances leuco-paralysantes ; les résultats d'expériences de phagocytose *in vitro* seraient, dans ce cas, entièrement superposables à ceux que l'on obtiendrait avec un sérum faiblement opsonisant d'un animal normal. En disant cela, nous ne chercherons pas à *expliquer* les résultats de Marbe, Palazzo et d'Hektoen et Curtis : nous désirons faire remarquer simplement que les expériences d'opsonisation chez les animaux éthyroïdes sont peut-être d'une interprétation plus délicate que ne semblent le croire les auteurs ayant étudié la question. Qu'il nous soit permis d'ajouter que nous estimons que la meilleure méthode à suivre dans

1. Nous ne disons pas qu'il en est ainsi ; nous opposons simplement une hypothèse à une autre hypothèse.

les recherches de cet ordre serait la suivante : opsoniser d'abord les microbes (mélange sérum + émulsion microbienne) et après centrifugation et lavage (pour se débarrasser des substances leuco-toxiques hypothétiques à quoi nous avons fait allusion plus haut), étudier la phagocytose des corps microbiens ainsi sensibilisés. La comparaison des résultats numériques obtenus par cette méthode, avec ceux obtenus par la méthode classique de Wright permettrait de juger si le sérum des animaux thyroïdectomisés ou thyro-parathyroïdectomisés renferme, oui ou non, des substances leuco-toxiques capables d'entraver la phagocytose *in vitro* et empêcher pour cela même que les opsonines manifestent leur présence. Ce n'est, en tout cas, qu'après avoir étudié la question par la méthode que nous venons de schématiser qu'il serait permis de parler de diminution des opsonines chez les animaux éthyroïdes.

CHAPITRE VII

Sur l'influence de la thyroïdectomie, sur la production d'anticorps spirochæticides. — Recherches de Launoy et Lévy-Bruhl. — Causes d'erreur de ces expériences.

Launoy et Lévy-Bruhl (1), de l'Institut Pasteur de Paris, ont étudié comparativement le pouvoir protecteur du sérum d'une poule éthyroïdée et celui d'une poule témoin. Ils ont conclu que « *chez les poules adultes infectées de *spirochæta gallinarum*, les glandes thyroïdes ne paraissent jouer aucun rôle essentiel dans la résistance de ces animaux à l'infection ainsi que dans la rapidité de l'intensité de la formation des anticorps spirillaires* » (Soc. Biol., 1913).

Nous avons analysé dans un des chapitres antérieurs la question de la résistance des poules éthyroïdées, vis-à-vis du *spirochæta gallinarum*. Nous étudierons dans le présent chapitre l'influence de la thy-

1. Launoy et Lévy-Bruhl, *Sur la résistance des poules à l'infection par le *spirochæta gallinarum* après thyroïdectomie ou splénotomie*. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1915, p. 213); — Launoy et Lévy-Bruhl, C. R. Soc. de Biologie, 1913, p. 352; — Launoy, *Thyroïdes, Parathyroïdes, Thymus*. Paris, 1914, Baillière.

roïdectomie sur la formation des anticorps spirochæticides.

Qu'il nous soit permis de déclarer qu'à notre avis, Launoy et Lévy-Bruhl n'ont aucune raison expérimentale pour affirmer que « la rapidité et l'intensité de la formation des anticorps spirillaires » ne sont pas influencées par la thyroïdectomie. S'il fallait absolument tirer une conclusion de leurs recherches (ce qui nous semble difficile étant donné la grosse cause d'erreur que ces recherches renferment), on pourrait dire que le sérum de la poule témoin semble avoir renfermé un peu moins d'anticorps spirochæticides que celui de la poule éthyroïdée.

Voici le résumé du protocole d'expériences de Launoy et Lévy-Bruhl :

Huit poussins de 167 grammes à 190 grammes.

Poussins

ERRATA

Lire page 77 (17^e ligne et suivantes).

Poussins A, B et C (de 167 gr., 189 gr. et 190 gr.). Injection intraveineuse de 0 cc. 50 de sérum de la poule éthyroïdée N° III ((1) page 77). Vingt-quatre heures après, injection de 0 cc. 15 de virus Argas, conservé vingt-sept jours à la glacière. **Résultats** : protection totale.

Poussins D, E, F (de 167 gr., 159 gr. et 184 gr.). Injection intraveineuse de 0 cc. 50 de sérum de la poule témoin N° V ((1) page 78). Vingt-quatre heures après, injection de 0 cc. 15 du virus ci-dessus. **Résultats** : deux poussins protégés complètement. Un poussin a présenté une septicémie très atténuée, ayant duré vingt-quatre heures.

de sérum de la poule témoin V (1) vingt-quatre heures après injection de :

E) 159 grammes : 0 cc. 15 de virus ci-dessus.

F) 184 grammes : *Résultats* : deux poussins protégés complètement. Un poussin a présenté une septicémie très atténuée, ayant duré vingt-quatre heures.

Enfin, deux *poussins témoins*, injectés dans la même forme et avec les mêmes délais, avec 0 cc. 50 de sérum physiologique et 0 cc. 15 du virus ci-dessus. *Résultats* : les deux poussins sont morts cachectiques, douze et quinze jours après l'inoculation, après avoir guéri leur septicémie spirillaire.

Voici les raisons pour lesquelles nous prétendons que les résultats expérimentaux que nous venons de résumer, ne sauraient être regardés comme une preuve que la thyroïdectomie n'a chez la poule aucune influence sur le développement de l'immunité humorale antispirillaire :

« Launoy et Lévy-Bruhl ont injecté une dose cons-
« tante de sérum protecteur et une dose constante de
« virus Argas. Or, il suffisait que le 1/2 centimètre cube
« de sérum injecté renfermât la dose minima d'anticorps
« spirochæticides nécessaire pour détruire la dose du
« virus injecté, pour que la protection des poussins
« réactifs fût complète ; toutes les quantités d'anticorps
« que le sérum de la poule éthyroïdée et témoin eus-
« sent pu renfermer en plus de cette dose minima im-

1. Poule V ; normale. Contamination vaccinnante avec 0 cc. 20 du même virus que la poule III.

« munisante ont passé complètement inaperçues. Un des
« deux sérums (celui de la poule éthyroïde ou de la
« poule témoin) eût pu refermer cent fois plus d'anti-
« corps que l'autre (en plus de la dose minima immu-
« nisante en question) que les résultats de Launoy et
« Lévy-Bruhl eussent été exactement les mêmes. Pour
« apprécier la richesse relative en anticorps des sérums
« des deux poules, il aurait fallu, soit injecter une dose
« constante de virus et des quantités variables de
« sérum, soit injecter une dose constante de sérum et
« des quantités variables de sérum, ce que malheureu-
« sement Launoy et Lévy-Bruhl n'ont pas fait, et c'est
« pourquoi nous prétendons que leurs résultats ne
« sauraient venir à l'appui de l'interprétation qu'ils
« proposent. »

Remarquons en passant que les trois poussins injectés avec le sérum de la poule éthyroïdée ont été complètement protégés, tandis qu'un poussin sur trois de ceux injectés avec le sérum de la poule témoin, a présenté une septicémie spirillaire, légère il est vrai, mais non pour cela moins évidente. Le fait n'aurait certainement aucune signification s'il était isolé ; mais si nous le rapprochons des résultats des auteurs eux-mêmes, sur la résistance antispirillaire des poules éthyroïdées (résultats analysés dans un des chapitres précédents), nous avons peut-être le droit de le considérer comme toute autre chose que comme un de ces faits insolites que l'on observe dans toutes les séries expérimentales sans que l'on sache très bien pourquoi. C'est

pour cette raison que nous avons dit tout à l'heure que s'il fallait absolument tirer une conclusion des expériences de Launoy et Lévy-Bruhl que nous venons d'analyser, nous serions portés à conclure que le sérum de la poule témoin a protégé moins solidement les poussins réactifs que le sérum de la poule éthyroïdée.

CHAPITRE VIII

Influence de la thyro-parathyroïdectomie et de la thyroïdectomie sur la production d'antitoxines. Recherches de Frouin et d'Houssay et Sordelli.

Frouin (1) est le premier auteur (à notre connaissance au moins) qui ait étudié la production d'antitoxines chez les animaux éthyroïdes.

Nous avons rappelé dans le chapitre IV le protocole d'expériences de cet auteur. Ajoutons qu'après avoir étudié le pouvoir hémolytique du sérum, Frouin a immunisé ses chiens thyro-parathyroïdectomisés contre la toxine tétanique.

Conclusions. — « Les résultats de ces expériences peuvent se résumer de la façon suivante : au point de vue de la production de l'antitoxine tétanique, je n'ai observé qu'une légère différence entre le pouvoir antitoxique du sérum des animaux éthyroïdes et témoins : le sérum des chiens éthyroïdes étant légèrement plus antitoxique que celui des animaux normaux. »

Ainsi que nous l'avons fait remarquer dans le chapitre consacré aux hémolysines, Frouin ne semble pas

1. Frouin, C. R. Soc. de Biol., t. LXIX, 1910, vol. 2, p. 237. |

avoir compris la signification générale des faits qu'ils venaient de constater. Il se contente de conclure que « ces résultats prouvent que chez les animaux éthyroïdes depuis plusieurs mois, et en bonne santé, la production d'antitoxine tétanique est aussi abondante que chez les animaux normaux ».

Houssay et Sordelli (de Buenos-Aires) (1) ont repris l'étude de la production d'antitoxines (diphthérique et tétanique) chez plusieurs espèces d'animaux thyroïdectomisés (chiens, chevaux, lapins).

Voici leurs conclusions :

Antitoxines. — « *Chevaux.* — Les chevaux éthyroïdes (quelques années avant) furent immunisés par injection sous-cutanée de mélange neutralisé de toxines, antitoxines, puis de toxine pure. Trois éthyroïdes donnèrent un sérum toujours beaucoup plus faible que huit témoins et supportèrent très mal la toxine. »

« *Lapins.* — Les lapins éthyroïdes (2 séries) immunisés par voie sub-cutanée avec du toxoïde, puis avec de la toxine tétanique, donnèrent un sérum moitié plus faible que les témoins. »

« *Chiens.* — Les chiens éthyroïdes et les témoins produisirent irrégulièrement des antitoxines. *Au commencement la différence fut en faveur des éthyroïdes, puis elle s'équilibra (2).* » (C'est nous qui soulignons.)

1. Houssay et Sordelli, *Formation d'anticorps chez les animaux éthyroïdes* (C. R. Soc. de Biol., t. LXXXV, 1921, p. 679 et 1220).

2. Les résultats d'Houssay et Sordelli chez le chien mettent en évidence la cause d'erreur importante que représente dans les recherches qui nous occupent, la durée de l'immunisation ; à la

Les résultats des expériences d'immunisation d'anti-toxinique d'Houssay et Sordelli montrent sans laisser l'ombre d'un doute que les animaux éthyroïdés réagissent, en général, moins bien aux toxines que les animaux témoins : *Ces résultats ne sont pas faits pour nous surprendre :*

Nous avons étudié dans un des chapitres précédents l'influence des *doses* et de *l'état physique des antigènes*, sur la résistance anti-toxi-infectieuse des animaux éthyroïdes : nous avons vu que d'une façon générale les animaux éthyroïdes étaient très sensibles aux antigènes *solubles* ; nous avons rappelé à ce propos les expériences d'Houssay et Sordelli eux-mêmes ; qu'ayant étudié la résistance des lapins éthyroïdes vis-à-vis de la toxine et du bacille diphtérique, ils n'ont obtenu des résultats plaidant l'hyper-résistance des lapins éthyroïdes qu'après injection de bacilles (donc antigènes insolubles ou lentement solubilisables). Nous avons rapporté aussi les résultats de recherches personnelles qui montrent que l'imprégnation trop profonde de l'organisme (même dans le cas d'antigènes figurés peu toxiques comme ceux que nous avons employés) pouvait modifier les réactions d'immunisation des animaux éthyroïdes et à tel point que leur sérum pouvait être moins actif que celui

longue toutes les différences antigénétiques des animaux éthyroïdés et témoins finissent par disparaître, ce qui prouve encore une fois, que les effets excito-antigénétiques de la thyroïdectomie ne se manifestent que dans certaines conditions que nous commençons à peine à soupçonner et qu'il y aurait intérêt à préciser par des recherches systématiques.

des animaux témoins immunisés dans les mêmes conditions. Nous avons rapporté enfin les résultats des expériences de M. Garnier, de Mlle Bernard et de Coulaud, qui plaident dans le même sens, à savoir que les animaux éthyroïdes luttent moins bien que les animaux témoins contre les toxi-infections trop massives ou trop profondes. *Or l'emploi d'antigènes solubles (donc très rapidement diffusible) et de haute toxicité, comme sont les toxines diphtérique et tétanique, réalise les conditions défavorables aux animaux éthyroïdes.*

Remarquons en outre (ce qui a peut-être quelque intérêt) que Houssay et Sordelli ont obtenu les résultats les plus nets chez les chevaux. Ils écrivent : « Les chevaux éthyroïdes immunisés (voie sub-cutanée) par un procédé semblable (1) donnèrent un sérum constamment beaucoup moins actif que les témoins. La différence qui fut de $1/3$ augmenta jusqu'à $1/20$. »

Les trois chevaux éthyroïdes d'Houssay et Sordelli ont été immunisés comparativement à huit chevaux sains. Or, étant donné le nombre de témoins, hors de proportion avec celui des éthyroïdes et l'endroit où ces recherches ont été poursuivies (2) nous pouvons nous demander si les huit témoins n'ont été que des *témoins d'occasion*, c'est-à-dire des chevaux immunisés en vue de produire des sérums thérapeutiques. S'il en était ainsi, ces chevaux ont dû être immunisés à *fond* et les éthy-

1. Semblable à celui suivi chez le lapin.

2. Institut bactériologique du Département National d'Hygiène (Buenos-Aires).

roïdes naturellement aussi; s'il en était ainsi cette expérience aurait réalisé les conditions les plus défavorables aux animaux éthyroïdes et il n'est pas difficile de comprendre pourquoi Houssay et Sordelli ont pu noter des différences d'activité antitoxique du sérum de 1/20.

Remarquons en outre que Houssay et Sordelli ont immunisé des animaux éthyroïdes « *depuis longtemps* »; leurs chevaux ont été éthyroïdés « *quelques années avant* ». Or, ainsi que nous l'avons vu précédemment (à propos de la résistance anti-toxi-infectieuse) le temps écoulé entre la thyroïdectomie et la date de l'inoculation semble avoir une influence non négligeable sur les résultats de l'expérience. Un animal éthyroïde depuis peu de temps ne ressemble certainement pas au point de vue physiologique à un animal éthyroïde depuis longtemps ou depuis plusieurs années; *des réactions endocrines de compensation et de décompensation ont eu le temps de se produire, réactions dont il nous semble difficile de prévoir à priori leur importance.*

De tout ce qui précède nous croyons pouvoir tirer la conclusion suivante : s'il est vrai que dans certaines conditions expérimentales (conditions expérimentales d'Houssay et Sordelli) les animaux éthyroïdes peuvent réagir moins énergiquement que les témoins contre les toxines, rien ne prouve *à priori* qu'en modifiant les conditions expérimentales (doses, rythme d'immunisation, mode d'administration, etc...) on n'arrive à des résultats tout autres. Cela est même probable : *les chiens éthyroïdes d'Houssay et Sordelli ont sécrété plus d'anti-*

toxines au début de l'immunisation que les chiens témoins; les chiens thyro-parathyroïdectomisés de Frouin ont produit un sérum plus riche en antitoxines que les animaux témoins.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

I. — Dire que la thyroïdectomie (ou les lésions thyroïdiennes) provoquent une augmentation ou une diminution ou qu'elles n'ont aucune influence sur la résistance anti-toxi-infectieuse, c'est généraliser des *cas particuliers* insuffisamment étudiés.

II. — L'insuffisance thyroïdienne peut provoquer une augmentation ou une diminution ou n'avoir aucune influence sur la résistance anti-toxi-infectieuse suivant les conditions expérimentales dans lesquelles on se place.

III. — La résistance anti-toxi-infectieuse des animaux éthyroïdes semble varier en fonction des facteurs suivants : dose, toxicité et état physique des produits septiques injectés, durée des inoculations et temps écoulé entre la thyroïdectomie et l'inoculation.

IV. — Les grosses doses de produits septiques, très toxiques ou virulents et très diffusibles (toxines) semblent conditionner l'hyporésistance des animaux éthyroïdes.

V. -- Les petites doses de produits septiques, faiblement toxiques ou virulents et peu diffusibles (corps

microbiens) semblent conditionner l'hyper-résistance des animaux éthyroïdes.

VI. — Des conditions expérimentales intermédiaires à celles des paragraphes V et VI semblent conditionner l'isorésistance des animaux éthyroïdes et témoins.

VII. — Il semble qu'en forçant trop les doses, et en employant des produits très toxiques, très virulents et très diffusibles, on puisse aussi faire disparaître toute différence de résistance entre les animaux éthyroïdes et témoins ; les animaux semblent être terrassés par la violence de la toxi-infection, bien avant que leurs forces défensives aient pu jouer. On pourrait parler dans ces cas d'inhibition des défenses provoquées par la violence du choc toxique.

DEUXIÈME PARTIE

VIII. — Dire que la thyroïdectomie ou les lésions thyroïdiennes provoquant une augmentation, une diminution ou qu'elles n'ont aucune influence sur la production d'anticorps, c'est généraliser des cas particuliers insuffisamment étudiés.

IX. — L'insuffisance thyroïdienne peut provoquer, soit une augmentation soit une diminution, soit aucune modification de la production d'anticorps suivant les conditions expérimentales dans lesquelles on se place.

X. — La richesse en anticorps du sérum des animaux éthyroïdes semble varier en fonction des facteurs suivants : dose, toxicité, virulence et état physique des antigènes, durée de l'immunisation et temps

écoulé entre la thyroïdectomie et le début de l'immunisation. L'âge des animaux semble aussi avoir une influence dont il y aurait intérêt à préciser l'importance par des recherches systématiques.

XI. — Les grosses doses d'antigènes toxiques et très diffusibles (toxines) semblent conditionner l'hypo-immunisation humorale des animaux éthyroïdes.

XII. — Les petites doses d'antigènes atoxiques ou peu toxiques et faiblement diffusibles (corps microbien et cellules animales hétérogènes) semblent conditionner l'hyperimmunisation humorale des animaux éthyroïdes.

XIII. — Les conditions expérimentales intermédiaires à celles des paragraphes XI et XII semblent conditionner l'isoimmunisation humorale des animaux éthyroïdés et témoins.

En résumé. — Le rôle de la thyroïde dans les phénomènes d'immunité est bien plus complexe que ne semblent le croire tous les auteurs ayant étudié jusqu'ici la question.

Le Président de la thèse,

ROGER

Vu : Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	Pages 7
-------------------	------------

PREMIÈRE PARTIE

INSUFFISANCE THYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE ET RÉSISTANCE ANTI-TOXI-INFECTIEUSE

CHAPITRE PREMIER. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la résistance anti-toxi-infectieuse. Recherches de Garnier, de Diez et Lerda et d'Houssay et Sordelli. Causes d'erreur de ces expériences. Interprétation nouvelle de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.....	11
CHAPITRE II. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la résistance anti-toxi-infectieuse. Recherches de Launoy et Lévy-Bruhl sur la résistance des poules éthyroïdées à l'infection par le « spirochaeta gallinarum ». Interprétation nouvelle des faits rapportés par ces auteurs. Observations de G. Maranon.....	24
CHAPITRE III. — Sur l'influence de la thyroïdectomie et des lésions thyroïdiennes provoquées par l'irradiation du corps thyroïde sur la résistance anti-tuberculeuse. Recherches de Giraud, de Webb, de Mlle Bernard et de Coulaud. Causes d'erreur de ces recherches. Interprétation nouvelle de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.....	31

DEUXIÈME PARTIE

INSUFFISANCE THYROIDIENNE EXPÉRIMENTALE ET SÉCRÉTION D'ANTICORPS

CHAPITRE IV. — Sur l'influence de la thyroïdectomie et des lésions thyroïdiennes provoquées par l'irradiation du corps thyroïde sur la production d'anticorps hémolytiques : alexine et sensibilisatrices. Recherches de	
--	--

Mlle Fassin, de Müller, de Coulaud, de Carlson, de Frouin, de Garibaldi et d'Houssay et Sordelli. Causes d'erreur de quelques-unes de ces recherches. Interprétation nouvelle de quelques-uns des faits rapportés par ces auteurs.....	50
CHAPITRE V. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la production d'anticorps coagulants : agglutinines et précipitines. Recherches de Fjelstadt, d'Hektoen et Curtis, d'Houssay et Sordelli et de Mlle Clevers.....	66
CHAPITRE VI. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la production d'opsonines. Recherches de Marbe, de Palazzo et d'Hektoen et Curtis.....	73
CHAPITRE VII. — Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la production d'anticorps spirochaëticiques. Recherches de Launoy et Lévy-Bruhl. Causes d'erreur de ces expériences.....	76
CHAPITRE VIII. — Sur l'influence de la thyro-parathyroïdectomie et de la thyroïdectomie sur la production d'antitoxines. Recherches de Frouin et d'Houssay et Sordelli.....	81
CONCLUSIONS.....	87

